

**SÍNTESE DE AMINOÁLCOOIS DERIVADOS DA PIRROLIDINA E DO  
1-PIRINDANO COMO PRECURSORES DE AZA-AÇÚCARES,  
AZANUCLEÓSIDOS E ANÁLOGOS DA RASAGILINA**

Fabio Rizzo de Aguiar

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências da Universidade do Porto para a  
obtenção do grau de Doutor em Química sob a orientação do Professor Doutor  
José Enrique Rodriguez Borges.

Departamento de Química e Bioquímica  
Faculdade de Ciências da Universidade do Porto

2013

É autorizada a reprodução, parcial ou integral, desta dissertação apenas para efeitos de estudo e investigação desde que citada a fonte.

*Aos meus pais.*





## Agradecimentos

Ao Professor Doutor José Enrique Rodriguez Borges, pela oportunidade que me concedeu ao aceitar-me em seu grupo de investigação, pela paciência (muitas vezes necessária) demonstrada, pela presença constante e pelos conselhos sábios ao longo dos últimos sete anos de trabalho em conjunto.

Ao Profesor Doutor Xerardo Xusto García Mera, pola acollida no Departamento de Química Orgánica da Facultade de Farmacia da Universidade de Santiago de Compostela e polos valiosos consellos recibidos durante a estancia en Compostela.

Ao Centro de Investigação em Química da Universidade do Porto, em especial, aos professores da linha 1 pela acolhida, atenção e incentivo, e ao Professor Doutor Baltazar Romão de Castro, pelos conselhos, pela sabedoria e pela, quase diária, cobrança para que esse trabalho fosse terminado.

Aos colegas de laboratório, na FCUP e na FF-USC, que são muitos. Mas, em especial a, Carlos, Cidália, Sandra, Cláudia, Ricardo, André, Joana, Nerea, Laura, Paula e Nacho, pela companhia constante, pelas discussões produtivas e pelos bons momentos que passamos juntos.

À Margarida, pela ajuda com os cálculos teóricos e à Mariana pela ajuda com as análises de RMN.

Aos meus amigos de todas as horas, Daniel e Ricardo, depois de mais estes quatro anos, ainda faltam palavras para agradecer por tudo.

À minha família, por ter suportado mais um período de distância e saudades. Por nunca terem colocado obstáculos à minha formação, por acreditarem sempre no meu sucesso e pelo amor incondicional.

À FCT pela atribuição da bolsa de Doutoramento, SFRH/BD/45545/2008.

O meu mais sincero, obrigado!



## Resumo

Nos últimos anos, o nosso grupo de investigação tem mostrado um grande interesse no desenvolvimento, otimização e aplicação de metodologias de síntese para a obtenção de novos compostos com possível atividade biológica. Neste sentido, os esforços foram voltados para a obtenção de compostos com potenciais atividades antivírica, antineoplásica,<sup>1,2,3</sup> e neuroprotetora,<sup>4,5</sup> e para a síntese de sistemas de veiculação de fármacos.<sup>6</sup>

Neste sentido, este trabalho é apresentado em dois capítulos:

Capítulo 1 – Estudo das vias de funcionalização regioseletiva de polihidroximetilpirrolidinas como precursores de aza-açúcares e homoazanucleósidos.

Capítulo 2 – Síntese enantiosseletiva de isómeros da rasagilina, baseados no anel do 1-pirindano, como uma nova estratégia na obtenção de fármacos neuroprotetores.

No primeiro capítulo deste trabalho, foram preparados derivados de 2,3,5-tris(hidroximetil)pirrolidinas *N*-protegidas e foram estudadas as vias de funcionalização regioseletiva dos grupos hidroxilo nestas estruturas. As pirrolidinas foram obtidas a partir dos respetivos cicloadutos (3-*exo*)-*N*-benzil-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboxilato de metilo (**1.2a**), (1*S*,3-*exo*)-*N*-[(1*R*)-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboxilato de (-)-8-fenilmentilo (**1.2b**) e (1*R*,3-*exo*)-*N*-[(1*S*)-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboxilato de (+)-8-fenilneomentilo (**1.2c**). Estes cicloadutos foram preparados por reação de aza-Diels-Alder entre ciclopentadieno e as correspondentes iminas de glioxilatos de metilo (**1.1a**), de (-)-8-fenilmentilo (**1.1b**) e de (+)-8-fenilneomentilo (**1.1c**), respetivamente.<sup>1,2</sup>

A partir destes cicloadutos, a aplicação de uma metodologia bem conhecida e estudada no nosso grupo de investigação foi o caminho escolhido para a síntese das pirrolidinas **1.5** (*N*-benzil- e *N*-feniletil-(2,3,5)-tris-hidroximetilpirrolidinas) obtidas e, a partir dos mesmos adutos (**1.2**), é

apresentada uma nova e otimizada metodologia de regiofuncionalização para este tipo de estruturas, com recurso a técnicas de proteção e desproteção ortogonais aplicadas aos grupos hidroxilo. Durante os estudos das vias funcionalização seletiva dos grupos hidroxilo, foi possível comparar diferentes métodos de síntese para a obtenção de derivados pirrolidínicos com apenas um dos três grupos hidroximetilo livre [**1.9** (C2), **1.12** (C5) e **1.14** (C2)].

No segundo capítulo desta dissertação, apresentam-se novos compostos, com potencial atividade neuroprotetora, derivados do **1-pirindano**, estruturalmente relacionados com a **rasagilina** ou com o **ladostigilo**. Estes compostos, funcionalizados na posição C7, foram obtidos com recurso a técnicas otimizadas de funcionalização da 2,3-ciclopentenopiridina (**2.1**), comercial. Este trabalho descreve a síntese, com elevados rendimentos, de novos compostos derivados da 2,3-ciclopentenopiridina, éteres [**2.6** (*O*-propargilo), **2.12** (*O*-isopropilo)], aminas [**2.7** (*N*-propargilo), **2.8** (*N,N*-di-propargilo), **2.9** (*N*-ciclopropilo), **2.10** (*N*-isopropilo), **2.11** (*N*-propilo)] e carbamatos [**2.13**; (*O*-(*N,N*-dimetilcarbamoilo)), **2.14** (*O*-(*N,N*-dietilcarbamoilo))]. Também, são apresentadas diferentes alternativas para a obtenção destes compostos.

E, embora alguns dos objetivos almejados no plano de trabalho não tenham sido alcançados, esta dissertação apresenta os métodos de resolução, química [via esterificação do álcool **2.4** (7-hidroxi-1-pirindano) com ácido metóxfenilacético ou por aminação redutiva assimétrica da cetona **2.5** (1-pirinda-7-ona)] e cinética enzimática (por acetilação do álcool **2.4** na presença da lipase Novozym® 435). Bem como, estudos teóricos que visaram a confirmação das configurações absolutas dos derivados **2.3** (acetato do álcool **2.4**), **2.4**, **2.6** (7-isopropóxi-1-pirindano), **2.27** (metoxifenilacetato do álcool **2.4**) e **2.29** (7-feniletilamino-1-pirindano) enantiomericamente puros sintetizados.

Com a conclusão deste trabalho, todos os compostos obtidos serão disponibilizados para a realização de ensaios de avaliação biológica.

## Resumen

En los últimos diez años, nuestro grupo de investigación ha mostrado un gran interés en la aplicación y en la optimización de las vías sintéticas para la obtención de nuevos compuestos con potencial actividad biológica. Así, muchos de los esfuerzos están centrados en la síntesis de compuestos que poseen potenciales actividades antivirales, antineoplásicas<sup>1,2,3</sup> y neuroprotectoras,<sup>4,5</sup> y también en la síntesis de nuevos sistemas de liberación controlada de fármacos.<sup>6</sup>

En este sentido, este trabajo está estructurado en dos capítulos:

Capítulo 1 – El estudio de las vías de funcionalización regioselectiva de poli-hidroximetilpirrolidinas como precursores de aza-azúcares y homoazanucleósidos.

Capítulo 2 - Síntesis enantioselectiva de isómeros rasagilina, basados en el anillo del 1-pirindano, como una nueva estrategia para la obtención de fármacos neuroprotectores

En el primer capítulo se prepararon 2,3,5-tris(hidroximetil)pirrolidinas *N*-protegidas y se estudiaron la funcionalización regioselectiva de los grupos hidroxilo de estas estructuras. Las pirrolidinas se obtuvieron de los cicloaductos (3-*exo*)-*N*-bencil-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboxilato de metilo (**1.2a**), (1*S*,3-*exo*)-*N*-[(1*R*)-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboxilato de (-)-8-fenilmentilo (**1.2b**) y (1*R*,3-*exo*)-*N*-[(1*S*)-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboxilato de (+)-8-fenilneomentilo (**1.2c**). Estos fueron preparados por reacción de aza-Diels-Alder entre el ciclopentadieno y las iminas obtenidas a partir del glioxilato de metilo (**1.1a**) del glioxilato (-)-8-fenilmentilo (**1.1b**) y del glioxilato (+)-8-fenilneomentilo (**1.1 c**), respectivamente.<sup>1,2</sup>

A partir de estos cicloaductos, una metodología bien conocida fue la ruta elegida para la síntesis de las pirrolidinas **1.5** (*N*-bencil- y *N*-feniletil-(2,3,5)-tris-hidroximetilpirrolidinas). A partir de los mismos aductos (**1.2**), es presentada una nueva y mejorada metodología de regiofuncionalización para este tipo de

estructuras, recurriendo a de técnicas de protección y desprotección ortogonal aplicada a los grupos hidroximetilo. Durante los estudios de la vías de funcionalización selectiva, fue posible comparar diferentes métodos de síntesis de los correspondientes derivados pirrolidínicos con apenas uno de los tres grupos hidroximetilo libre [**1.9** (C2); **1.12** (C5) e **1.14** (C2)].

En el segundo capítulo de esta tesis, se presentan nuevos compuestos, con potencial actividad neuroprotectora, derivados del **1-pirindano**, estructuralmente relacionados con la **rasagilina** o con el **ladostigilo**. Estos compuestos, funcionalizados en la posición C7, fueron obtenidos recurriendo a técnicas optimizadas de funcionalización de la 2,3-ciclopentenopiridina (**2.1**) comercial. Este trabajo describe la síntesis, con buenos rendimientos, de nuevos compuestos funcionalizados en posición C7 del anillo de la ciclopentenopiridina, éteres [**2.6** (*O*-propargilo), **2.12** (*O*-isopropilo)], aminas [**2.7** (*N*-propargilo), **2.8** (*N,N*-di-propargilo), **2.9** (*N*-ciclopropilo), **2.10** (*N*-isopropilo), **2.11** (*N*-propilo)] y carbamatos [**2.13** (*O*-(*N,N*-dimetilcarbamoilo)), **2.14** (*O*-(*N,N*-dietilcarbamoilo))]. También, son presentadas diferentes rutas para la obtención de estos compuestos.

Y, aunque algunos de los objetivos no se han alcanzado, este trabajo presenta los métodos de resolución, química [por esterificación con ácido metoxifenilacético del alcohol **2.4** (7-hidroxi-1-pirindano) o por aminación reductora asimétrica de la cetona **2.5** (1-pirindan-7-ona)] y cinético enzimática (por acetilación del alcohol **2.4** en presencia de una lipasa, Novozym® 435). Además son realizados los estudios teóricos cuyo objetivo fue confirmar las configuraciones absolutas de los derivados enantioméricamente puros, **2.3** (acetato de alcohol **2.4**), **2.4**, **2.6** (7-isopropoxi-1-pirindano), **2.27** (metoxifenilacetato de **2.4**) e **2.29** (7-feniletilamino-1-pirindano).

Con el cierre de esta obra, todos los compuestos obtenidos serán analizados cuanto su actividad biológica.

## Abstract

In the past ten years, our research group has shown a great interest in the development, optimization and application of synthetic methodologies in order to obtain new compounds with potential biological activity. Regarding this, many efforts were focused in the attainment of compounds which possess potential antiviral, antineoplastic<sup>1,2,3</sup> and neuroprotective activities,<sup>4,5</sup> and in the synthesis of new drug delivery systems.<sup>6</sup>

In this way, this work is presented in two chapters:

Chapter 1 - Study of the regioselective functionalization ways to poly-hydroxymethylpyrrolidines as aza-sugars and homo-N-nucleosides precursors.

Chapter 2 - Enantioselective synthesis of rasagiline isosters, based on the 1-pyrindane ring, as a new strategy in the neuroprotective drugs attainment.

In the first chapter, *N*-protected 2,3,5-tris (hydroxymethyl)pyrrolidine derivatives were prepared and regioselective functionalization of the hydroxyl groups in these structures were studied. The pyrrolidines were obtained from the cycloadducts methyl (3-*exo*)-*N*-benzyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-3-carboxylate (**1.2a**), (-)-8-phenylmenthyl (1*S*,3-*exo*)-*N*-[(1*R*)-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-3-carboxylate (**1.2b**) and (+)-8-phenylmenthyl (1*R*,3-*exo*)-*N*-[(1*S*)-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-3-carboxylate (**1.2c**). These were prepared by aza-Diels-Alder reaction between cyclopentadiene and the corresponding imines obtained from methyl glyoxylate (**1.1a**) of (-)-8-phenylmenthyl glyoxylate (**1.1b**) and (+)-8-phenylneomenthyl glyoxylate (**1.1c**), respectively.<sup>1,2</sup>

From these cycloadducts, a well-known methodology was the elected route for the synthesis of pyrrolidines **1.5** (*N*-benzyl- and *N*-phenylethyl-(2,3,5)-trishydroxymethylpyrrolidines) and, from the same adducts (**1.2**), a new and improved methodology aiming the functionalization of this kind of structures is presented, by a sequence of protection and orthogonal deprotection technics applied to the hydroxymethyl groups. During the presented studies, several

routes aiming the selective functionalization were tested and it was possible to compare these methods in the synthesis of derivatives which possess only one, of three available, free hydroxymethyl group. [(**1.9** (C2), **1.12** (C5) and **1.14** (C2)].

In the second chapter, new **1-pirindan** derivatives, which are structurally related with **rasagiline** and **ladostigil**, with potential neuroprotective activity, are presented. These compounds, functionalized at C7, were obtained by an optimized functionalization method from commercially available 2,3-cyclopentenepyridine. This work describes the attainment, with high yields, of new 2,3-cyclopentenepyridine derivatives, ethers [**2.6** (*O*-propargyl), **2.12** (*O*-isopropyl)], amines [**2.7** (*N*-propargyl), **2.8** (*N,N*-di-propargyl), **2.9** (*N*-cyclopropyl), **2.10** (*N*-isopropyl), **2.11** (*N*-propyl)] and carbamates [**2.13** (*O*-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)), **2.14** (*O*-(*N,N*-diethylcarbamoyl))], and alternatives pathways for their synthesis.

And, though some of the objectives have not been achieved, this work presents the resolution methods, chemical [by esterification of alcohol **2.4** (7-hydroxy-1-pyrindane) with methoxyphenylacetic acid or by asymmetric reductive amination from ketone **2.5** (1-pyrindan-7-one)] and kinetic enzymatic ones (by acetylation of alcohol **2.4** in the presence of a lipase, Novozym® 435). As well as theoretical studies that aimed to confirm the absolute configurations of enantiomerically pure derivatives **2.3** (**2.4** acetate), **2.4**, **2.6** (7-isopropoxy-1-pyrindane), **2.27** (**2.4** methoxyphenylacetic ester) and **2.29** (7-phenylethylamin-1-pyrindane).

With the closure of this work, all the obtained compounds will be tested for biological activity.



# Índice Geral

Agradecimentos	I
Resumo	III
Resumen	V
Abstract	VII
Índice Geral	IX
Índice de Esquemas	XV
Índice de Tabelas	XIX
Índice de Figuras	XXI
Símbolos e Abreviaturas	XXIII
Relação de Compostos Sintetizados – Capítulo 1	XXIX
Relação de Compostos Sintetizados – Capítulo 2	XXXIII
Aspetos Gerais da Síntese	XXXV
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>I.1. Síntese de Novos Agentes Terapêuticos</b>	<b>3</b>
<b>I.2. Fármacos Enantiomericamente Puros</b>	<b>4</b>
I.2.1. Resolução de Racematos	7
a) Cristalização	7
b) Cristalização Fracionada de Sais Diastereoisoméricos	7
c) Cromatografia	8
d) Resolução Cinética	9
e) Derivatização Química	10
I.2.2. Síntese Assimétrica	11
a) Uso de Substratos Quirais	12
b) Auxiliares Quirais	12
c) Reagentes Quirais	13
d) Catalisadores Quirais	14
<b>CAPÍTULO 1 ESTUDO DAS VIAS DE FUNCIONALIZAÇÃO REGIOSSELETIVA DE POLI-HIDROXIMETILPIRROLIDINAS, COMO PRECURSORES DE AZA-AÇÚCARES E AZANUCLEÓSIDOS.</b>	<b>17</b>
<b>1.1. SIDA: Aspetos Gerais e Tratamento</b>	<b>19</b>
1.1.1. Inibidores da Transcriptase Reversa	20
1.1.2. Inibidores da Protease	21
1.1.3. Inibidores de Fusão e Inibidores de Entrada	22

1.1.4.	Inibidores da Integrase	22
<b>1.2.</b>	<b>Aza-açúcares</b>	<b>23</b>
<b>1.3.</b>	<b>Nucleósidos e análogos de nucleósidos</b>	<b>25</b>
1.3.1.	Azanucleósidos com potencial atividade antivírica e anti-neoplásica	26
<b>1.4.</b>	<b>Cicloadições de <i>Diels-Alder</i></b>	<b>29</b>
1.4.1.	Reações de Aza-Diels-Alder	34
a)	Síntese assimétrica em reações de aza-Diels-Alder	36
<b>1.5.</b>	<b>Poli-hidrometilpirrolidinas derivadas de azabicclos como precursores de aza-açúcares.</b>	<b>39</b>
<b>1.6.</b>	<b>Objetivos e Plano de Trabalhos</b>	<b>44</b>
1.6.1.	Síntese dos Adutos (1.2a, 1.2b e 1.2c)	45
a)	Síntese dos Auxiliares Quirais	45
b)	Cicloadições	45
1.6.2.	Obtenção dos aza-açúcares (1.5a, 1.5b e 1.5c)	46
1.6.3.	Preparação dos derivados mono-hidroxilados	47
<b>1.7.</b>	<b>Discussão de Resultados</b>	<b>49</b>
1.7.1.	Síntese dos adutos 1.2	49
a)	Síntese dos Auxiliares Quirais	49
b)	Cicloadições	52
1.7.2.	Obtenção dos aza-açúcares	55
1.7.3.	Obtenção dos amino-trióis pirrolidínicos (1.5a, 1.5b e 1.5c) regioseletivamente protegidos	57
<b>1.8.</b>	<b>Conclusões e Perspetivas Futuras</b>	<b>67</b>
<b>1.9.</b>	<b>Procedimentos Experimentais</b>	<b>71</b>
1.9.1.	Síntese dos Adutos (1.2a, 1.2b e 1.2c)	71
a)	Síntese das 8-fenilmentonas	71
b)	Síntese do (-)-8-fenilmentol (8PM)	72
c)	Oxidação da mistura de 8-fenilmentóis	73
d)	Síntese do (+)-8-fenilneomentol (8PnM)	74
e)	Síntese do Acrilato de (-)-8-fenilmentilo (Acr8PM)	75
f)	Síntese do Acrilato de (+)-8-fenilneomentilo (Acr8PnM)	76
g)	Síntese do Glioxilato de (-)-8-fenilmentilo (2.1b)	78
h)	Síntese do Glioxilato de (+)-8-fenilneomentilo (2.1c)	79
i)	Reação de aza-Diels Alder	80
j)	Reação de aza-Diels Alder	82

k)	Reação de aza-Diels Alder _____	83
1.9.2.	Obtenção dos Aza-açúcares Pirrolidínicos (1.5a, 1.5b e 1.5c) _____	85
a)	Di-hidroxilação com de 1.2a com OsO <sub>4</sub> _____	85
b)	Di-hidroxilação de 1.2b com OsO <sub>4</sub> _____	87
c)	Di-hidroxilação de 1.2c com OsO <sub>4</sub> _____	89
d)	Cisão oxidativa seguida de redução de 1.3a _____	91
e)	Cisão oxidativa seguida de redução de 1.3b, _____	93
f)	Cisão oxidativa seguida de redução de 1.3c, _____	95
g)	Redução do Aminoéster 1.4a com LAH _____	97
h)	Redução do Aminoéster 1.4b com LAH _____	99
i)	Redução do Aminoéster 1.4c com LAH _____	101
1.9.3.	Obtenção dos amino-trióis pirrolidínicos (1.5a, 1.5b e 1.5c) _____	
	regiosseletivamente protegidos _____	103
a)	Sililação do aminoéster de 1.4b com <sup>t</sup> BuPh <sub>2</sub> SiCl _____	103
b)	Sililação do aminoéster 1.4c com <sup>t</sup> BuPh <sub>2</sub> SiCl _____	108
c)	Síntese do derivado Dissililado 1.6a com <sup>t</sup> BuPh <sub>2</sub> SiCl _____	113
d)	Síntese do derivado Dissililado 1.6b com <sup>t</sup> BuPh <sub>2</sub> SiCl _____	115
e)	Síntese do derivado Dissililado 1.6c com <sup>t</sup> BuPh <sub>2</sub> SiCl _____	116
f)	Redução derivado Dissililado 1.6a com BH <sub>3</sub> _____	117
g)	Redução do derivado Dissililado 1.6a com LAH _____	119
h)	Redução derivado Dissililado 1.6b com LAH _____	121
i)	Redução do derivado Dissililado 1.6c com LAH _____	123
j)	Diacetilação da pirrolidina 1.10a _____	125
k)	Diacetilação da pirrolidina 1.10b _____	127
l)	Diacetilação da pirrolidina 1.10c _____	129
m)	Dessililação da Pirrolidina Diacetilada 1.11a com FTBA _____	131
n)	Dessililação da Pirrolidina Diacetilada 1.11b _____	133
o)	Dessililação da Pirrolidona Diacetilada 1.11c _____	135
p)	Proteção do Aminoéster 1.4a com TIPDSCI _____	137
q)	Proteção do aminoéster 1.4b com TIPDSCI _____	139
r)	Proteção do aminoéster 1.4c com TIPDSCI _____	141
s)	Redução do Aminoéster 1.13a com LAH _____	143
t)	Redução do aminoéster 1.13b com LAH _____	145
u)	Redução do Aminoéster 1.13c com LAH _____	147

**CAPÍTULO 2 SÍNTESE ENANTIOSSELETIVA DE ISÓSTEROS DA RASAGILINA, BASEADOS NO ANEL DO 1-PIRINDANO, COMO UMA NOVA ESTRATÉGIA NA OBTENÇÃO DE FÁRMACOS NEUROPROTETORES** \_\_\_\_\_ **149**

**2.1. Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer: Aspectos Gerais e Tratamento** \_\_\_\_\_ **151**

2.1.2. Doença de Parkinson \_\_\_\_\_ 151

a) Mecanismos Patogénicos Secundários \_\_\_\_\_ 154

b) Intervenções Cirúrgicas \_\_\_\_\_ 154

c) Regeneração do Sistema Dopaminérgico Nigroestriatal \_\_\_\_\_ 155

d) Implantes de Células Produtoras de Dopamina \_\_\_\_\_ 155

e) Aumento das Funções do Sistema Dopaminérgico Nigroestriatal Remanescente \_\_\_\_\_ 155

2.1.3. Doença de Alzheimer \_\_\_\_\_ 159

a) Estimulação Colinérgica \_\_\_\_\_ 161

b) Bloqueio do NMDA \_\_\_\_\_ 162

c) Tratamento sintomático \_\_\_\_\_ 162

d) Uso de agentes antioxidantes \_\_\_\_\_ 162

e) Prevenção \_\_\_\_\_ 163

**2.2. Derivados da Rasagilina como potenciais fármacos neuroprotetores.** \_\_\_\_\_ **164**

a) Ação Inibitória da MAO \_\_\_\_\_ 165

b) Ação Neuroprotetora \_\_\_\_\_ 166

c) Eficácia Terapêutica \_\_\_\_\_ 166

d) Rasagilina *versus* Selegilina \_\_\_\_\_ 168

**2.3. Estado da Arte** \_\_\_\_\_ **169**

2.3.1. Fármacos \_\_\_\_\_ 169

2.3.2. Uso como catalisadores \_\_\_\_\_ 172

**2.4. Desafios e perspectivas** \_\_\_\_\_ **175**

**2.5. Objetivos e Plano de Trabalhos** \_\_\_\_\_ **177**

2.5.1. Funcionalização do anel pentagonal da 2,3-ciclopentenopiridina \_\_\_\_\_ 177

2.5.2. Síntese dos Derivados Racémicos \_\_\_\_\_ 178

2.5.3. Síntese Enantiosseletiva \_\_\_\_\_ 181

**2.6. Discussão de Resultados** \_\_\_\_\_ **185**

2.6.1. Funcionalização do anel pentagonal da 2,3-ciclopentenopiridina \_\_\_\_\_ 185

2.6.2. Síntese dos Derivados Racémicos \_\_\_\_\_ 192

2.6.3. Resolução Química do Álcool [(±)-2.4] \_\_\_\_\_ 207

2.6.4.	Resolução Enzimática do Álcool [(±)-2.4]	216
2.6.5.	Síntese das aminas EP	219
2.6.6.	Síntese dos Propargiléteres Enantiomericamente Puros	227
<b>2.7.</b>	<b>Conclusões e Perspetivas Futuras</b>	<b>229</b>
<b>2.8.</b>	<b>Procedimentos Experimentais</b>	<b>233</b>
2.8.1.	Funcionalização anel da 2,3-ciclopentenopiridina	233
a)	Síntese do <i>N</i> -óxido de 6,7-di-hidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridina [2.2]	233
b)	Síntese do acetato de (±)-6,7-di-hidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridin-7-ilo [(±)-2.3] – Reação de Boekelheide	235
c)	Síntese do (±)-6,7-di-hidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridin-7-ol [(±)-2.4]	237
d)	Síntese da 5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridin-7(6 <i>H</i> )-ona [2.5]	240
2.8.2.	Síntese dos Derivados Racémicos	244
a)	Síntese da (±)-7-(prop-2-inil-oxi)-6,7-di-hidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridina [(±)-2.6]	244
b)	Síntese da (±)- <i>N</i> -(prop-2-inil)-6,7-di-hidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridin-7-ilamina [(±)-2.7]	246
c)	Síntese da (±)- <i>N,N</i> -di(prop-2-inil)-6,7-di-hidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridin-7-ilamina [(±)-2.8]	250
d)	Síntese da (±)- <i>N</i> -ciclopropil-6,7-di-hidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridin-7-ilamina [(±)-2.9]	252
e)	Síntese da (±)- <i>N</i> -isopropil-6,7-di-hidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridin-7-ilamina [(±)-2.10]	254
f)	Síntese da (±)- <i>N</i> -isopropil-6,7-di-hidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridin-7-ilamina [(±)-2.10]	256
g)	Síntese da (±)-7-isobutóxi-6,7-di-hidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridina [(±)-2.12]	258
h)	Síntese do (±)-dimetilcarbamato de 6,7-di-hidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridin-7-ilo [(±)-2.13]	260
i)	Síntese do (±)-dietilcarbamato de 6,7-di-hidro-5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridin-7-ilo [(±)-2.14]	262
j)	Síntese de 5 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridina (2.18a) e 7 <i>H</i> -ciclopenta[b]piridina (2.18b)	264
2.8.3.	Resolução Química do Álcool [(±)-2.4]	266
a)	Esterificação de (±)-2.4 com ( <i>R</i> )-MPAA	266
b)	Esterificação de (±)-2.4 com ( <i>S</i> )-MPAA	271

c)	Síntese do ( <i>R</i> )-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol [( <i>R</i> )-2.4] e do ( <i>S</i> )-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol [( <i>S</i> )-2.4]	275
d)	Síntese do ( <i>R</i> )-3,5-dinitrobenzoato de 6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ilo [( <i>R</i> )-2.28]	276
e)	Aminação Redutiva com ( <i>R</i> )-PEA – Síntese de ( <i>R</i> )- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-1-feniletil)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ilamina [( <i>R,R</i> )-2.29]	278
f)	Aminação Redutiva com ( <i>S</i> )-PEA – Síntese de ( <i>S</i> )- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-1-feniletil)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ilamina [( <i>S,S</i> )-2.29]	280
2.8.4.	Resolução Enzimática do Álcool [(±)-2.4]	282
2.8.5.	Síntese dos Propargiléteres Enantiomericamente Puros	284
a)	Síntese dos derivados propargiléteres	284
2.8.6.	Preparação do IBX	285
a)	Síntese do Ácido 2-iodobenzóico	285
b)	Síntese do Ácido 2-iodóxibenzóico (IBX)	286
Bibliografia		287

## Índice de Esquemas

Esquema 1: Cristalização fracionada ( $\pm$ )- <i>cis</i> -1-aminoindan-2-ol com ácido (+)-(L)-tartárico.....	8
Esquema 2: Exemplo de resolução baseada na formação enantiosseletiva de uma amida catalisada por lipase (adaptado de Yazbeck, 2004) .....	10
Esquema 3: Exemplo de derivatização química envolvendo um álcool racémico genérico.(Adaptado de Pirkle, 1974) .....	11
Esquema 4: Exemplo de transferência de quiralidade do (-)- $\alpha$ -pineno (substrato quiral) para o (+)-pinenodiol. (Adaptado de Pinheiro, 1998).....	12
Esquema 5: Exemplo de cicloadição diastereosseletiva, utilizando o (-)-8-fenilmentol como auxiliar quiral, proposto por Corey e Ensley <sup>16</sup> (adaptado de Corey, 2002).....	13
Esquema 6: Exemplo de redução enantiosseletiva da acetofenona com ( <i>R</i> )-alpinoborano (adaptado de Pinheiro, 1998).....	14
Esquema 7: Exemplo de catálise enantiosseletiva entre ( <i>E</i> )-2-(2-nitrovinil)-benzeno-1,4-diol e 3-metilbut-2-enal na presença de ( <i>S</i> )-difenilprolinol <i>O</i> -protegido como catalisador quiral (adaptado de Bhanja, 2012 <sup>18</sup> ) .....	15
Esquema 8: Representação do mecanismo de inibição à síntese do ADN por ação dos ITRN .....	25
Esquema 9: Esquema de uma cicloadição demonstrando a formação de novas ligações $\pi$ e o rearranjo das ligações $\pi$ .....	29
Esquema 10: Exemplos de retenção da configuração do dienófilo no aduto final e dieno em conformação <i>s-cis</i> .....	30
Esquema 11: Esquema de cicloadição entre duas unidades de CPD .....	30
Esquema 12: Esquema representativo da estereoquímica <i>endo/exo em reações de Diels-Alder</i> .....	31
Esquema 13: Reação diastereosseletiva entre o acrilato de 8-fenilmentilo e ciclopentadieno na presença de ácidos de Lewis. ....	34
Esquema 14: Possíveis aproximações ( <i>endo/exo/re/si</i> ) entre o ciclopentadieno e o azadienófilo. ....	35
Esquema 15: Reações de aza-Diels-Alder assimétricas utilizando iminas quirais.....	36
Esquema 16: Reação de aza-Diels-Alder descrita por Stella e colaboradores entre ( <i>R</i> )- ou ( <i>S</i> )- feniletiliminas do glioxilato de metilo e ciclopentadieno. ....	37
Esquema 17: Reações de aza-Diels-Alder utilizando benziliminas quirais de glioxilatos dos isómeros do 8-fenilmentol. ....	38
Esquema 18: Reações de aza-Diels-Alder utilizando feniletiliminas quirais de glioxilatos dos isómeros do 8-fenilmentol.....	39
Esquema 19: Exemplificação do biciclo e do aza-açúcar ( $R^1 = \text{Me}$ , 8PM ou 8PnM; $R^2 = \text{benzil}$ , ( <i>R</i> )-feniletil ou ( <i>S</i> )-feniletil) .....	40
Esquema 20: Funcionalização em C2 (adaptado de Aguiar, 2007).....	41
Esquema 21: Funcionalização em C3 e C5, (adaptado de Ferreira da Costa, 2010)..	41
Esquema 22: Obtenção de derivados triazolicos (adaptado de Gonçalves, 2008) .....	42

Esquema 23: Obtenção de derivados do ácido pipecólico (adaptado de García-Mera, 2013) .....	42
Esquema 24: Representação das pirrolidinas ( <b>1.5</b> ) e respectivos precursores bicíclicos ( <b>1.2</b> ). R <sup>1</sup> = benzilo, ( <i>R</i> )-feniletilo ou ( <i>S</i> )-feniletilo. R <sup>2</sup> = Me, 8PM ou 8PnM.....	44
Esquema 25: Ilustração da obtenção dos auxiliares quirais.....	45
Esquema 26: Representação da obtenção dos adutos <b>2.2a</b> .....	45
Esquema 27: Representação da síntese dos glioxilatos <b>1.1b</b> e <b>1.1c</b> e da obtenção dos adutos <b>1.2b</b> e <b>1.2c</b> .....	46
Esquema 28: Representação da obtenção dos aza-açúcares. R <sup>1</sup> = benzilo, ( <i>R</i> )-feniletilo ou ( <i>S</i> )-feniletilo; R <sup>2</sup> = Me, 8PM ou 8PnM.....	47
Esquema 29: Representação da sililação, com <sup>t</sup> BuPh <sub>2</sub> SiCl, das pirrolidinas <b>1.4</b> . R <sup>1</sup> = benzilo, ( <i>R</i> )-feniletilo ou ( <i>S</i> )-feniletilo; R <sup>2</sup> = Me, 8PM ou 8PnM. ....	47
Esquema 30: Representações das reduções e acetilações e desproteções. R <sup>1</sup> = benzilo, ( <i>R</i> )-feniletilo ou ( <i>S</i> )-feniletilo; R <sup>2</sup> = Me, 8PM ou 8PnM. ....	48
Esquema 31: Representação da proteção com TIPDS. R <sup>1</sup> = benzilo, ( <i>R</i> )-feniletilo ou ( <i>S</i> )-feniletilo; R <sup>2</sup> = Me, 8PM ou 8PnM.....	48
Esquema 32: Síntese do <b>8PM</b> , a partir da ( <i>R</i> )-pulegona .....	49
Esquema 33: Representação dos confórmeros mais estáveis da 8-fenilmentona e do <b>8PM</b> .....	50
Esquema 34: Mecanismo da oxidação mediada por PCC .....	50
Esquema 35: Representação da redução com L-selectride .....	51
Esquema 36: Representação da cicloadição de aza-Diels-Alder. Obtenção dos cicloadutos <b>1.2a</b> .....	52
Esquema 37: Representação da síntese dos acrilatos ( <b>Acr8PM</b> e <b>Acr8PnM</b> ).....	52
Esquema 38: Ilustração da formação dos glioxilatos <b>1.1b</b> e <b>1.1c</b> .....	53
Esquema 39: Representação da reação de aza-Diels-Alder. Formação de <b>1.2b</b> .....	53
Esquema 40: Representação da reação de aza-Diels-Alder. Formação de <b>1.2c</b> .....	54
Esquema 41: Representação da aproximação do dieno ao dienófilo, na obtenção de <b>1.2b</b> (adaptado de García-Mera, 2011).....	54
Esquema 42: Representação da aproximação do dieno ao dienófilo, na obtenção de <b>1.2c</b> (adaptado de García-Mera, 2011).....	55
Esquema 43: Representação da di-hidroxilação mediada por OSO <sub>4</sub> . ....	56
Esquema 44: Sililação de <b>1.4a</b> . (Adaptado de Santos, 2008).....	57
Esquema 45: Representação da proteção dos derivados <b>1.4</b> com <sup>t</sup> BuPh <sub>2</sub> SiCl. R <sup>1</sup> =Me, 8PM ou 8PnM; R <sup>2</sup> = benzilo, ( <i>R</i> )-feniletilo ou ( <i>S</i> )-feniletilo. ....	60
Esquema 46: Representação da redução de <b>1.6a</b> , mediada por LAH e concomitante desproteção.....	61
Esquema 47: Representação da redução de <b>1.4a</b> , mediada por BH <sub>3</sub> .....	62
Esquema 48: Sequência de proteções e desproteção ortogonal. R = benzilo, ( <i>R</i> )-feniletilo ou ( <i>S</i> )-feniletilo.....	63



Esquema 49a: Representação da proteção com TIPDS. R <sup>1</sup> =Me, 8PM ou 8PnM; R <sup>2</sup> = benzilo, ( <i>R</i> )-feniletilo ou ( <i>S</i> )-feniletilo. ....	64
Esquema 49b: Representação da redução dos compostos <b>1.13</b> , mediada por LAH. R <sup>1</sup> =Me, 8PM ou 8PnM; R <sup>2</sup> = benzilo, ( <i>R</i> )-feniletilo ou ( <i>S</i> )-feniletilo.....	65
Esquema 50: Representação das possibilidades de aproveitamento sintético dos derivados <b>1.9</b> , <b>1.12</b> e <b>1.14</b> na formação de azanucleósidos.....	69
Esquema 51: Reação de substituição assimétrica descrita por Lyle et al. (adaptado de Lyle, 2004).....	173
Esquema 52: Reação de ciclopropanação descrita por Lyle et al. (Adaptado de Lyle, 2006) .....	173
Esquema 53: Exemplos de catálise enunciados por Wurz et al. ....	174
Esquema 54: Representação dos compostos sintetizados .....	176
Esquema 55: Estratégia de funcionalização de 1-pirindanos .....	177
Esquema 56: Síntese dos primeiros derivados propargilados <b>2.6</b> , <b>2.7</b> e <b>2.8</b> .....	178
Esquema 57: Síntese dos amino-derivados ( <b>2.9</b> , <b>2.10</b> e <b>2.11</b> ) <i>via</i> aminação redutiva .....	178
Esquema 58: Formação do éter ( <b>2.12</b> ) e dos carbamatos ( <b>2.13</b> e <b>2.14</b> ) .....	179
Esquema 59: Novas aminas. R = propargilo, ciclopropilo, isopropilo e propilo.....	179
Esquema 60: Formação dos pirindenos <b>2.18</b> e aproveitamento sintético.....	180
Esquema 61: Representação da formação de novos fármacos pirindânicos bis-funcionalizados. ....	181
Esquema 62: Resolução química do álcool <b>2.4</b> <i>via</i> ésteres do ácido metoxifenilacético .....	182
Esquema 63: Resolução cinética enzimática do álcool <b>2.4</b> <i>via</i> esterificação.....	182
Esquema 64: Obtenção dos propargiléteres <b>2.6</b> enantiomericamente puros. ....	183
Esquema 65: Formação das aminas EP <i>via</i> aminação redutiva. R = propargilo .....	183
Esquema 66: Mecanismo proposto N-oxidação com mCPBA.....	186
Esquema 67: Generalização do rearranjo de Boekelheide .....	186
Esquema 68: Mecanismo proposto para o rearranjo e $\alpha$ -funcionalização em C-7 de <b>2.2</b> .....	187
Esquema 69: Oxidação por IBX relatada por Nicolaou et alli. (Adaptado de Nicolaou, 2001) .....	188
Esquema 70: Ilustração dos ensaios de bromação intermediada por NBS .....	189
Esquema 71: Hidrólise (A) e redução com LAH (B) de <b>2.3</b> .....	190
Esquema 72: Mecanismo da oxidação de Swern para obtenção de <b>2.5</b> . ....	191
Esquema 73: Representação da formação do carbamato <b>2.13</b> .....	194
Esquema 74: Estratégias sintéticas para a obtenção do análogo propargilado <b>2.7</b> ... ..	194
Esquema 75: Ilustração do mecanismo de aminação redutiva.....	198
Esquema 76: Alternativas sintéticas para a obtenção de <b>2.16</b> .....	200
Esquema 77: Formação da bis(6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)amina.....	202

Esquema 78: Síntese dos pirindenos <b>2.18</b> .....	203
Esquema 79: Reprodução da síntese do acetal descrita por Lyle et al.. (adaptado de Lyle, 2004).....	205
Esquema 80: Representação da esterificação de Steglich .....	208
Esquema 81: Representação dos confórmeros sp e ap nos éteres de ( <i>R</i> )- e ( <i>S</i> )-MPA, conforme descrito por Barreiros e David, 2005. ....	213
Esquema 82: Representação de uma resolução cinética enzimática.....	216
Esquema 83: Representação da aminação redutiva assimétrica. ....	220
Esquema 85: Diastereosselectividade na redução das iminas intermediárias.....	225

## Índice de Tabelas

Tabela 1. Relação das 10 especialidades farmacêuticas, com baixo peso molecular, mais vendidas nos EUA em 2012, seus princípios ativos e apresentação comercial. ....	6
Tabela 2: Sumário dos ensaios de síntese de <b>2.12</b> .....	193
Tabela 3: Valores do poder rotatório específico de cada um dos ésteres ( <b>2.27</b> ) obtidos .....	210
Tabela 4: Valores do poder rotatório específico de cada um dos álcoois ( <b>2.4</b> ) obtidos .....	211
Tabela 5: Comparação dos desvios químicos dos sinais relativos aos prótons ligados a C-5 e C-6, nos espectros de $^1\text{H}$ -RMN dos compostos <b>2.27</b> (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	212
Tabela 6: Resumo dos dados acerca das configurações absolutas dos ésteres <b>2.27</b> e correspondentes álcoois <b>2.4</b> . ....	215



## Índice de Figuras

Figura 1. Representação estrutural do ( <i>S,S</i> )-Captopril ( <b>A</b> ), ( <i>R,R</i> )-Captopril ( <b>B</b> ), ( <i>S,S</i> )-Aspartame ( <b>C</b> ), ( <i>S,R</i> )-Aspartame ( <b>D</b> ), ( <i>R</i> )-Talidomida ( <b>E</b> ) e ( <i>S</i> )-Talidomida ( <b>F</b> ).....	5
Figura 2: Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleósidos (ITRN) .....	20
Figura 3: Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleósidos (ITRNN) .....	21
Figura 4: Inibidores da Protease (IP) .....	21
Figura 5: Maraviroc, um inibidor de fusão (IF).....	22
Figura 6: Inibidores da Integrase (II) .....	22
Figura 7: Deoxinójirimicina ( <b>IV</b> ), fagomina ( <b>V</b> ), DAB1 ( <b>VI</b> ) e seus derivados sintéticos	25
Figura 8: Exemplos de <i>N</i> -azanucleósido, <i>C</i> -azanucleósido e Homoazanucleósido.....	27
Figura 9: pH <sub>A</sub> (homoazanucleósido derivado da adenina) e um isoazanucleósido derivado da timina. ....	28
Figura 10: Diagrama de energias <i>HOMO-LUMO</i> na reações de Diels-Alder.....	32
Figura 12: Espectro de <sup>1</sup> H-RMN da mistura dos derivados <b>1.7b</b> e <b>1.8b</b> (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	58
Figura 13: Desvios químicos de <sup>1</sup> H-RMN (vermelho) e <sup>13</sup> C-RMN (azul) encontrados para as estruturas de <b>1.4b</b> , <b>1.6b</b> e <b>1.7b</b> . ....	59
Figura 14: Representação ORTEP da unidade molecular do cristal obtido. ....	61
Figura 15: Substância negra (área do cérebro afetada na doença de Parkinson), imagem computadorizada de parte do cérebro de um indivíduo normal (esquerda) e de outro acometido pelo mal de Parkinson (direita). Créditos da Imagem: <a href="http://www.portaldoenvelhecimento.org.br/artigos/p101_clip_image002.jpg">http://www.portaldoenvelhecimento.org.br/artigos/p101_clip_image002.jpg</a> (acedido em 02 de abril de 2013) .....	152
Figura 16: Fórmulas estruturais da Dopamina e seu precursor, Levodopa .....	152
Figura 17: Inibidores da dopadescarboxilase .....	156
Figura 18: Agonistas Dopaminérgicos .....	157
Figura 19: Inibidores da catecol-O-metiltransferase .....	158
Figura 20: Selegilina e rasagilina .....	158
Figura 21: Atrofia Cerebral (principal sintoma morfológico da Doença de Alzheimer), imagem comparativa de parte do cérebro de um indivíduo normal (esquerda) e de outro acometido pela DA (direita). Crédito da Imagem: <a href="http://www.alz.org/braintour/images/alzheimer_brain.jpg">http://www.alz.org/braintour/images/alzheimer_brain.jpg</a> (acedido em 02 de abril de 2013) .....	159
Figura 22: Inibidores da colinesterase .....	161
Figura 23: Fórmula estrutural da Memantina .....	162
Figura 24: Fórmula estrutural do Ladostigilo .....	163
Figura 25: Representação da estrutura do 1-pirindano e da numeração da cadeia recomendada pela IUPAC. ....	169
Figura 26: Antagonistas do recetor da endotelina .....	170
Figura 27: Agentes cardiotónicos ( <b>I</b> , <b>II</b> e <b>III</b> ) e 8-aza-esteróide ( <b>IV</b> ).....	170
Figura 28: Exemplo de um Pirindano polissubstituído.....	171
Figura 29: Exemplos de Aminocianopirindanos .....	171
Figura 30: (+)-Estreptazolina e 5- <i>O</i> -(β- <i>D</i> -xilopiranosil)estreptazolina .....	172
Figura 31: Catalisadores descritos por Lyle. (R=Me, <sup>i</sup> Pr ou Ph) .....	172

Figura 32: Catalisadores descritos por Wurz et al.....	174
Figura 33. <b>a)</b> Cadeia A (azul) e B (vermelho) da monoamina oxidase do tipo B, <b>b)</b> Cadeia A (azul) e B (vermelho) da monoamina oxidase do tipo B complexada com a rasagilina (ponto de ligação FAD – Dinucleótido Flavina Adenina). Visualização através do VMD – Visual Molecular Dynamics (cadeias A e B - representação CHAIN, NEWCARTOON, FAD e Rasagilina - representação LICORICE, <b>c)</b> Pormenor de b), <b>d)</b> Representação esquemática do ponto de ligação.....	175
Figura 34: Representação das estruturas de <b>2.6</b> e <b>2.12</b> .....	193
Figura 35: Carbamatos <b>2.13</b> e <b>2.14</b> .....	194
Figura 36: Espectro de <sup>1</sup> H-RMN do produto da mesilação do álcool <b>2.4</b> . (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	195
Figura 37: Detalhe do espectro de <sup>1</sup> H-RMN do produto da mesilação do álcool <b>2.4</b> . (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz). ....	196
Figura 38: Detalhe do espectro de ESI-MS do produto da mesilação do álcool <b>2.4</b> . .	196
Figura 39: Estruturas de <b>2.8</b> , <b>2.9</b> , <b>2.10</b> e <b>2.11</b> .....	199
Figura 40: Espectro de ESI-MS do novo composto obtido na tentativa de síntese da amina <b>2.16</b> .....	201
Figura 41: Representação dos iões moleculares relacionados .....	201
Figura 42: Espectro de <sup>1</sup> H-RMN da mistura reacional na síntese dos pirindenos <b>2.18</b> após 10 minutos (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	204
Figura 43: Espectro de <sup>1</sup> H-RMN da fração obtida após eluição com MeOH (D <sub>2</sub> O, 400 MHz).....	207
Figura 44: Ésteres sintetizados, derivados do álcool <b>2.4</b> e ácido metoxifenilacético. ....	209
Figura 45: Representação ORTEP da unidade molecular no cristal do 3,5-dinitrobenzoato ( <b>2.28</b> ).....	211
Figura 46: Conformações mais estáveis encontrada para os conforméros ( <i>R,R</i> ) e ( <i>R,S</i> ) ao nível B3LYP/6-31G(d).....	214
Figura 47: Conformações mais estáveis encontrada para os conforméros ( <i>S,S</i> ) e ( <i>S,R</i> ) ao nível B3LYP/6-31G(d).....	215
Figura 48: Espectro de <sup>1</sup> H-RMN da mistura reacional, após 24 h, relativo à acetilação enzimática do álcool ( <b>±</b> )- <b>2.4</b> . (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	218
Figura 49: Espectro <sup>1</sup> H-RMN do crude da aminação redutiva entre a cetona <b>2.5</b> e ( <i>R</i> )-PEA (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	221
Figura 50: Espectro <sup>1</sup> H-RMN do crude da aminação redutiva entre a cetona <b>2.5</b> e ( <i>S</i> )-PEA (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	221
Figura 51: Espectro de <sup>1</sup> H-RMN dos novos ensaios de aminação redutiva entre a cetona <b>2.5</b> e ( <i>R</i> )-PEA (a vermelho) e ( <i>S</i> )-PEA (a preto). (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	222
Figura 52: Representação da eluição, em TLC, correspondente às purificações por CC das aminas <b>2.29</b> . ....	223
Esquema 84: Representação das aminações redutivas assimétricas descritas por Cabral et alli. (Adaptado de Cabral, 2007) .....	224
Figura 53: Conformação mais estável para a ( <i>R</i> )-feniletilimina .....	226
Figura 54: Conformação mais estável para a ( <i>S</i> )-feniletilimina .....	226

## Símbolos e Abreviaturas

( <i>R</i> )-MPAA	Ácido ( <i>R</i> )-Metoxifenilacético
( <i>R</i> )-PEA	(1 <i>R</i> )-feniletilamina
( <i>S</i> )-MPAA	Ácido ( <i>S</i> )-Metoxifenilacético
( <i>S</i> )-PEA	(1 <i>S</i> )-feniletilamina
[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>	Poder rotatório específico
<sup>13</sup> C-RMN	Ressonância magnética nuclear de carbono
<sup>1</sup> H-RMN	Ressonância magnética nuclear de próton
8PM	(-)-8-fenilmentol
8PnM	(+)-8-fenilneomentol
Ac	Grupo acetilo
AcO	Grupo acetóxi
AcOEt	Acetato de Etilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIBN	Azobisisobutironitrilo
<i>Anti</i>	Grupo funcional estereoquimicamente mais afastado de um outro grupo tomado como referência.
Aq	Aquoso
Ar. / Arom.	Grupo funcional aromático
ARN	Ácido ribonucleico
ATA	Ácido trifluoracético
BN	Base azotada heterocíclica
Bn	Grupo benzilo
CC	Cromatografia em Coluna de Gel de Sílica
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado

Cl-Ms	Cloreto de Mesilo / Cloreto de metilsulfonilo
COMT	Catecol O-metiltransferase
CPD	Ciclopentadieno
CSP	<i>Chiral Stationary Phase</i> – Fase Estacionária Quiral
d	Dupleto
D <sub>2</sub> O	Água deuterada
DCC	Diciclo-hexilcarbodi-imida
DCU	Diciclo-hexilureia
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo dupleto de dupleto
dddd	Duplo dupleto de dupleto de dupleto
DEAD	Azo-dicarboxilato de dietilo
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
dm	Decímetro(s)
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetisulfóxido
dt	Duplo tripleto
E2	Eliminação bimolecular
ed	Excesso diastereoisomérico
ee	Excesso enantiomérico
EP	Enantiomericamente Puro(a)(s)
eq.	Equivalentes estequiométricos
ESI-MS	Espectrometria de Massas com ionização por <i>electrospray</i>
Et	Grupo etilo
Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico



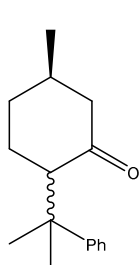
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
EtOH	Etanol
FTBA	Fluoreto de tetrabutílamónio
g	Grama
h	hora(s)
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> – Orbital Molecular Ocupado mais Alto
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
Hz	Hertz
<sup>i</sup> Pr	Grupo iso-propilo
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> – União Internacional de Química Pura e Aplicada
IV	Infravermelho
KO <sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butóxido de Potássio
L	Litro
LAH	LiAlH <sub>4</sub> – Tetraidretoaluminato de Lítio
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> – Orbital Molecular não Ocupado mais Baixo
M	Concentração em mol.L <sup>-1</sup>
m	Indicativo da localização do substituinte em um anel aromático: posição <i>meta</i>
m/z	Relação massa/carga
MAO	Monoamino oxidase
Me	Grupo metilo
MeOH	Metanol

min	Minuto(s)
mL	Mililitro(s)
mmol	Milimole(s)
mol	Mole(s)
Ms	Grupo Mesilo, metilsulfonilo
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NOMM	N-óxido de metilmorfolina
o	Indicativo da localização do substituinte em um anel aromático: posição <i>orto</i>
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i>
p	Indicativo da localização do substituinte em um anel aromático: posição <i>para</i>
p.a.	Para análise
p.ex.	Por exemplo
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Grupo Fenilo
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
qt	Quinteto
R <sub>f</sub>	Fator de retenção cromatográfico
s	Singleto
SEP	Substância(s) Enantiomericamente Pura(s)
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
<i>Sin</i>	Grupo funcional estereoquimicamente mais próximo de um outro grupo tomado como referência

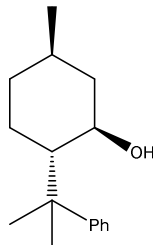
sl	Singleto largo
SMB	<i>Simulated Moving Bed</i> – Leito Móvel Simulado
S <sub>N</sub> 2	Substituição nucleofílica bimolecular
SNC	Sistema nervoso central
t	Tripleto
ta	Tripleto aparente
Tamb	Temperatura ambiente
TBDPS	Grupo <i>terc</i> -butildifenilsililo
<sup>t</sup> Bu	Grupo <i>terc</i> -butilo
TFBE	Eterato de trifluoreto de boro
THF	Tetra-hidrofurano
TIDPS	Tetraisopropildisiloxano
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i> – Cromatografia em camada fina
TMS	Tetrametilsilano
Ts	Tosilo = <i>p</i> -Toluenossulfonilo
TTP	Trifenilfosfina
TTPO	Óxido de Trifenilfosfina
VHS	Vírus Herpes Simples
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
Δ	Aquecimento
δC	Desvio químico (ppm) em <sup>13</sup> C-RMN
δH	Desvio químico (ppm) em <sup>1</sup> H-RMN
η	Rendimento, em %



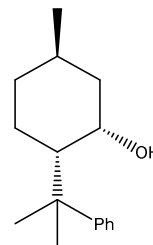
## Relação de Compostos Sintetizados – Capítulo 1



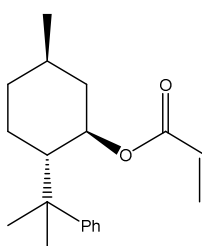
$C_{16}H_{22}O$   
230,35 g/mol



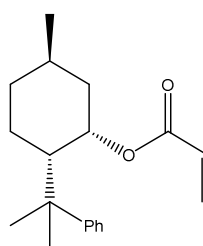
**8PM**  
 $C_{16}H_{24}O$   
232,37 g/mol



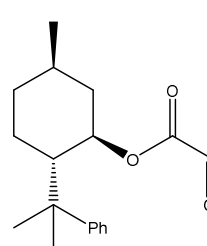
**8PnM**  
 $C_{16}H_{24}O$   
232,37 g/mol



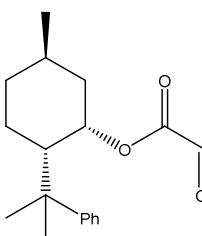
**Acr8PM**  
 $C_{19}H_{26}O_2$   
286,41 g/mol



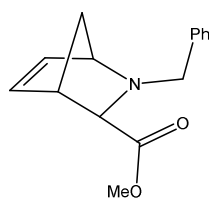
**Acr8PnM**  
 $C_{19}H_{26}O_2$   
286,41 g/mol



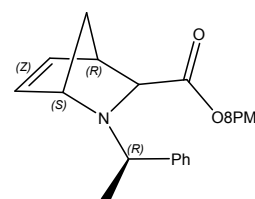
**1.1b**  
 $C_{18}H_{24}O_3$   
288,39 g/mol



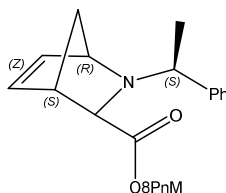
**1.1c**  
 $C_{18}H_{24}O_3$   
288,39 g/mol



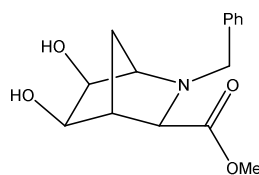
**1.2a**  
 $C_{15}H_{17}NO_2$   
243,31 g/mol



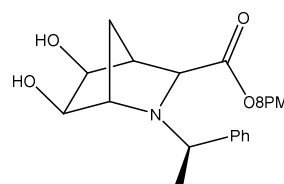
**1.2b**  
 $C_{31}H_{39}NO_2$   
457,65 g/mol



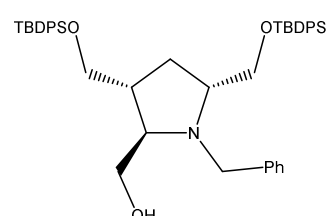
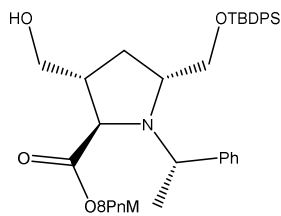
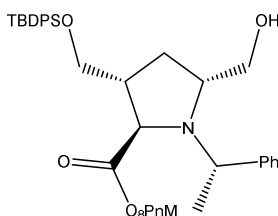
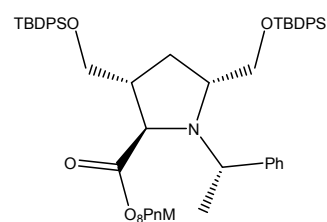
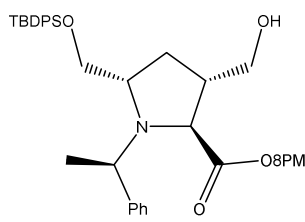
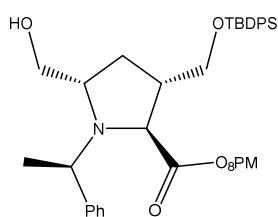
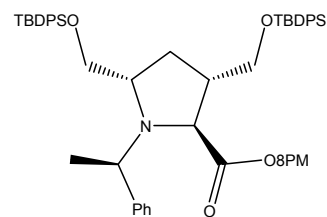
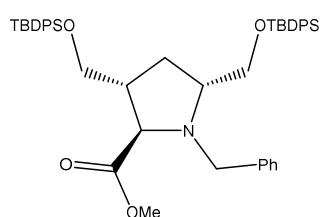
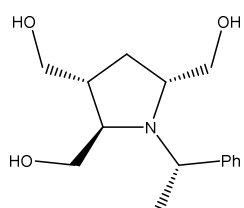
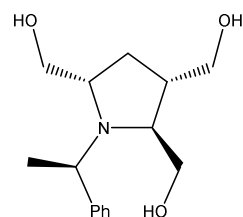
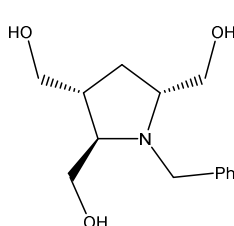
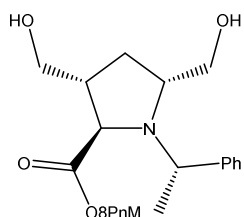
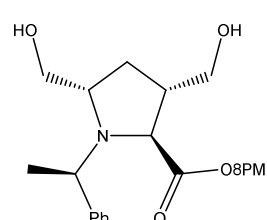
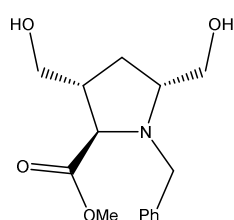
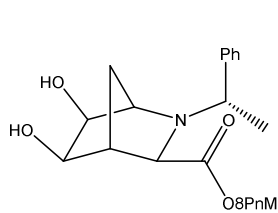
**1.2c**  
 $C_{31}H_{39}NO_2$   
457,65 g/mol

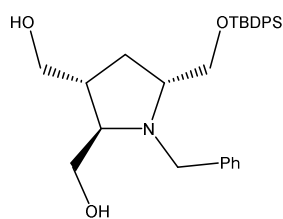


**1.3a**  
 $C_{15}H_{19}NO_4$   
277,32 g/mol

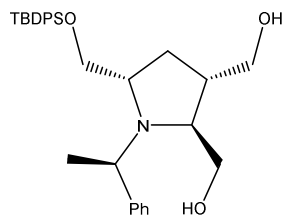


**1.3b**  
 $C_{31}H_{41}NO_4$   
491,66 g/mol

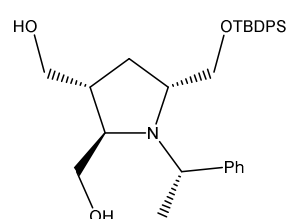




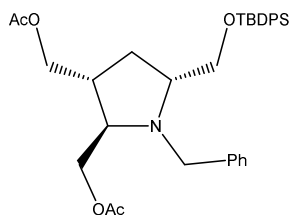
**1.10a**  
 $C_{30}H_{39}NO_3Si$   
489,73 g/mol



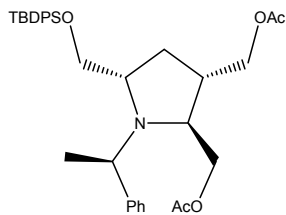
**1.10b**  
 $C_{31}H_{41}NO_3Si$   
503,76 g/mol



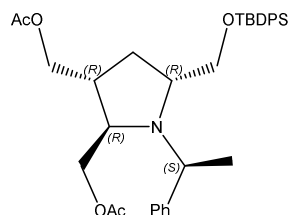
**1.10c**  
 $C_{31}H_{41}NO_3Si$   
503,76 g/mol



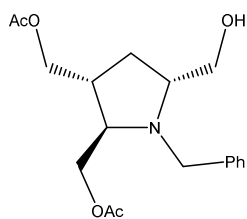
**1.11a**  
 $C_{34}H_{43}NO_5Si$   
573,81 g/mol



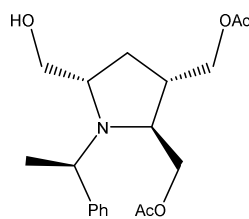
**1.11b**  
 $C_{35}H_{45}NO_5Si$   
587,83 g/mol



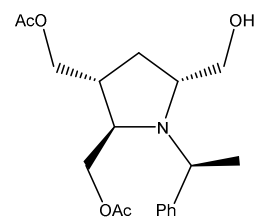
**1.11c**  
 $C_{35}H_{45}NO_5Si$   
587,83 g/mol



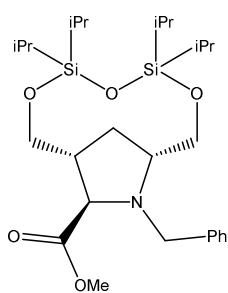
**1.12a**  
 $C_{18}H_{25}NO_5$   
335,40 g/mol



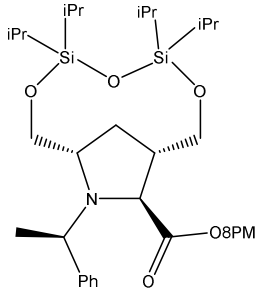
**1.12b**  
 $C_{19}H_{27}NO_5$   
349,43 g/mol



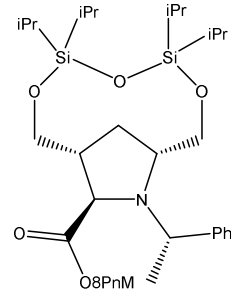
**1.12c**  
 $C_{19}H_{27}NO_5$   
349,43 g/mol



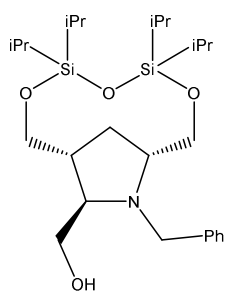
**1.13a**  
 $C_{27}H_{47}NO_5Si_2$   
521,84 g/mol



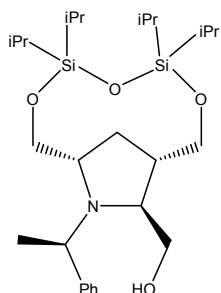
**1.13b**  
 $C_{43}H_{69}NO_5Si_2$   
736,20 g/mol



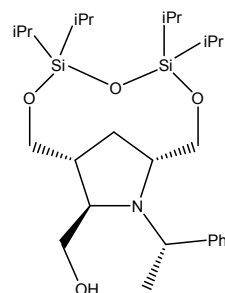
**1.13c**  
 $C_{43}H_{69}NO_5Si_2$   
736,20 g/mol



**1.14a**  
 $C_{26}H_{47}NO_4Si_2$   
493,83 g/mol



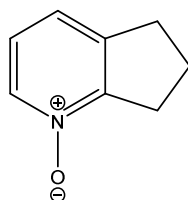
**1.14a**  
 $C_{27}H_{49}NO_4Si_2$   
507,86 g/mol



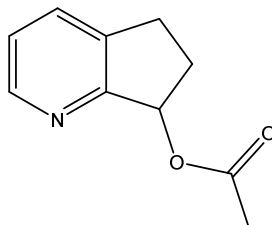
**1.14c**  
 $C_{27}H_{49}NO_4Si_2$   
507,86 g/mol



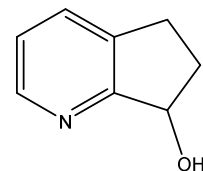
## Relação de Compostos Sintetizados – Capítulo 2



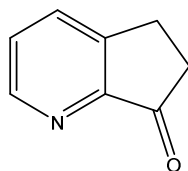
**2.2**  
 $C_8H_9NO$   
135,17 g/mol



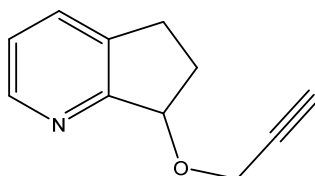
**(±)-2.3**  
 $C_{10}H_{11}NO_2$   
177,20 g/mol



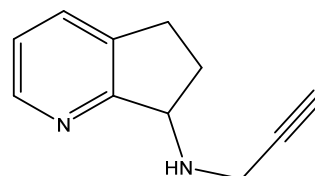
**(±)-2.4**  
 $C_8H_9NO$   
135,17 g/mol



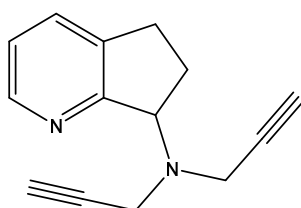
**2.5**  
 $C_8H_7NO$   
133,15 g/mol



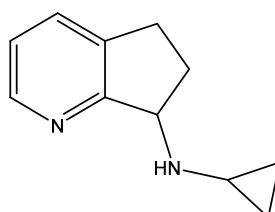
**(±)-2.6**  
 $C_{11}H_{11}NO$   
173,21 g/mol



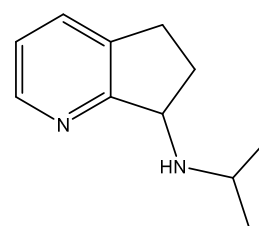
**(±)-2.7**  
 $C_{11}H_{12}N_2$   
172,23 g/mol



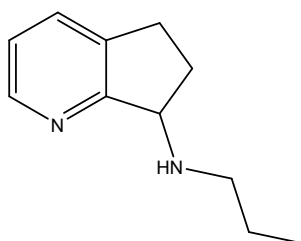
**(±)-2.8**  
 $C_{14}H_{14}N_2$   
210,28 g/mol



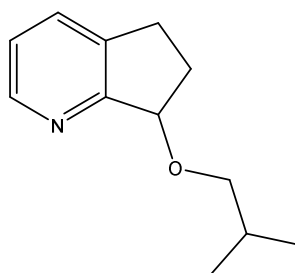
**(±)-2.9**  
 $C_{11}H_{14}N_2$   
174,25 g/mol



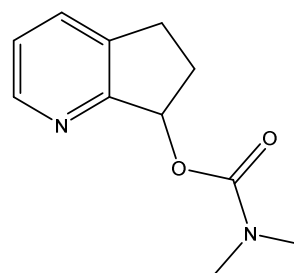
**(±)-2.10**  
 $C_{11}H_{16}N_2$   
176,26 g/mol



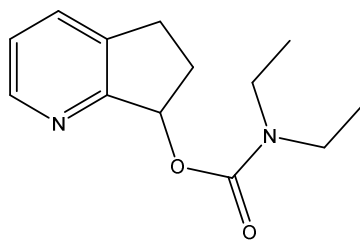
**(±)-2.11**  
 $C_{11}H_{16}N_2$   
176,26 g/mol



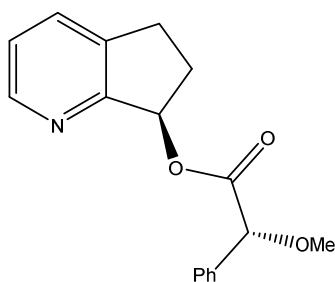
**(±)-2.12**  
 $C_{12}H_{17}NO$   
191,27 g/mol



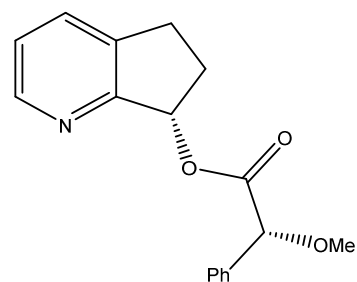
**(±)-2.13**  
 $C_{11}H_{14}N_2O_2$   
206,24 g/mol



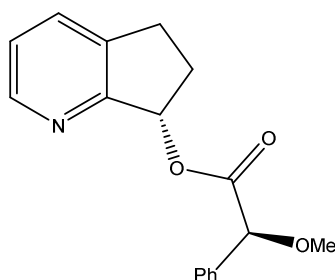
**(±)-2.14**  
 $C_{13}H_{18}N_2O_2$   
234,30 g/mol



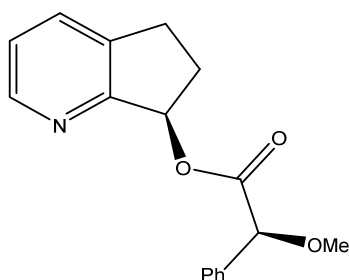
**(R,R)-2.27**  
 $C_{17}H_{17}NO_3$   
283,33 g/mol



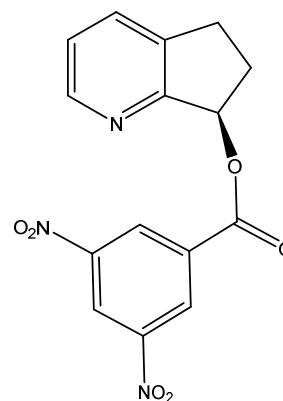
**(R,S)-2.27**  
 $C_{17}H_{17}NO_3$   
283,33 g/mol



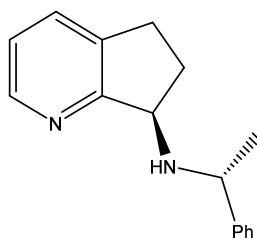
**(S,S)-2.27**  
 $C_{17}H_{17}NO_3$   
283,33 g/mol



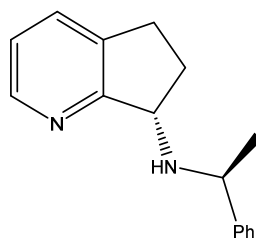
**(S,R)-2.27**  
 $C_{17}H_{17}NO_3$   
283,33 g/mol



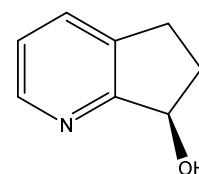
**(R)-2.28**  
 $C_{15}H_{11}N_3O_6$   
329,27 g/mol



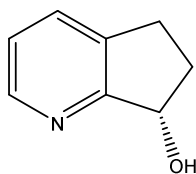
**(R,R)-2.29**  
 $C_{16}H_{18}N_2$   
238,33 g/mol



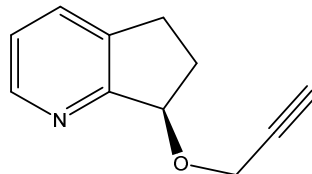
**(S,S)-2.29**  
 $C_{16}H_{18}N_2$   
238,33 g/mol



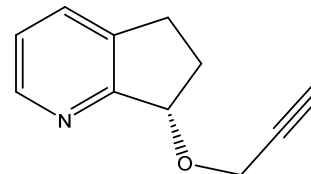
**(R)-2.4**  
 $C_8H_9NO$   
135,17 g/mol



**(S)-2.4**  
 $C_8H_9NO$   
135,17 g/mol



**(R)-1.6**  
 $C_{11}H_{11}NO$   
173,21 g/mol



**(S)-1.6**  
 $C_{11}H_{11}NO$   
173,21 g/mol

## Aspetos Gerais da Síntese

- Os reagentes comerciais (Aldrich, Fluka, TCI América, Acros) foram usados sem purificação prévia com exceção do ciclopentadieno.

- Os solventes utilizados nas reações foram purificados por destilação sobre um agente secante adequado, seguindo os procedimentos descritos em “*Vogel’s textbook of practical organic chemistry, 5th ed.*”, conforme os seguintes métodos: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), Et<sub>2</sub>O (K), THF (K), Hexano (K), MeOH (Mg/I<sub>2</sub>), EtOH (Mg/I<sub>2</sub>), 2-propanol (Mg/I<sub>2</sub>), AcOEt (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), Acetona (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), DMF (CaH<sub>2</sub>), Et<sub>3</sub>N (CaH<sub>2</sub>).

- O ciclopentadieno utilizado nas reações de aza-Diels-Alder foi bidestilado, na presença de decalina e hidroquinona, imediatamente antes da sua utilização.

- O acompanhamento das reações, bem como a identificação das frações recolhidas nos processos de purificação por cromatografia em coluna foi feito utilizando a técnica de cromatografia em camada fina (TLC), usando placas de gel de sílica *Merck 60 GF<sub>254</sub>*, reveladas em luz U.V. de 254 nm que posteriormente foram tratadas com vapores de iodo, solução etanólica de *p*-anisaldeído/ácido sulfúrico ou de ácido fosfomolibdico e aquecidas, ou solução de dicarboxidina.

- Os solventes foram eliminados sob pressão reduzida através de um evaporador rotativo *Buchi* modelo *Heating Bath B-490*.

- As purificações foram feitas por cromatografia em coluna de gel de sílica *chromagel 60 A* da *SDS* (tamanho das partículas 35-70 µm, pH = 7, superfície mássica 550 m<sup>2</sup>/g).

- Os espectros de RMN foram registrados em espectrómetros *Bruker* modelo *AMX300*, na Unidade de Ressonância Magnética da Rede de Infraestruturas de Apoio à Investigação e ao Desenvolvimento Tecnológico (RIAIDT) da Universidade de Santiago de Compostela, ou *Brucker Avance III 400*, no Centro de Materiais da Universidade do Porto (CEMUP). As experiências de ressonância foram realizadas à temperatura ambiente, usando

o tetrametilsilano (TMS) como referência interna nas amostras dissolvidas em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). A representação esquemática da análise dos espectros encontra-se especificada do seguinte modo:

$^1\text{H}$ -RMN (solvente utilizado) –  $\delta\text{H}$  (desvio químico em ppm), área relativa do sinal ( $n^\circ$  de prótons), multiplicidade do sinal – s (singleto), sl (singleto largo), d (duplete), dd (duplo duplete), ddd (duplo duplete de duplete), dddd (duplo duplete de duplete de duplete), t (triplete), dt (duplo triplete), ta (triplete aparente), q (quarteto), qt (quinteto) e m (multiplete),  $J$  (constante de acoplamento em  $\text{Hz}$ ), localização do(s) próton(ões) na molécula.

$^{13}\text{C}$ -RMN (solvente utilizado) –  $\delta\text{C}$  (desvio químico em ppm), localização do átomo de carbono na molécula.

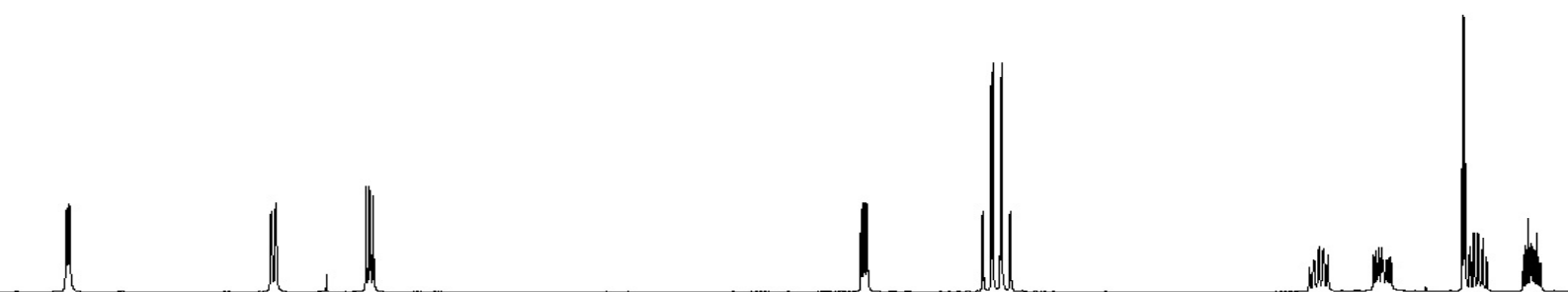
- Os espectros de massa foram registados num espectrómetro FINNIGAN, modelo LCQ Deca XP Max, no Centro de Investigação em Química da Universidade do Porto (CIQ-UP), solubilizando os compostos (0.01%) em MeOH p.a., com uma velocidade de injeção de  $8 \mu\text{L}/\text{min}$  e temperatura do capilar  $275^\circ\text{C}$ . Os dados espectroscópicos (ESI-MS) estão apresentados especificando a razão massa/carga ( $m/z$ ) calculada e obtida para o ião molecular ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

- Os pontos de fusão foram determinados num aparelho STUART Scientific, modelo SMP1, e não foram corrigidos.

- O poder rotatório específico dos compostos quirais foi determinado num polarímetro JASCO P-2000, no CIQ-UP, expressando a rotação específica ( $[\alpha]_D$ ) em  $(^\circ)(\text{dm}^{-1})(\text{g}^{-1})(\text{mL})$  e  $c$  ( $\text{g}/\text{mL}$ ).

- Os dados cristalográficos de difração de raios-X foram obtidos num aparelho BRUCKER-NONIUS, modelo FR591-Kappa CCD 2000, na Unidade de Raios-X da RIAIDT da Universidade de Santiago de Compostela. Os dados foram apresentados em projeção ORTEP de estrutura molecular.

## ***INTRODUÇÃO***





## I.1. Síntese de Novos Agentes Terapêuticos

A síntese orgânica moderna representa um autêntico desafio para aqueles que se dedicam a sintetizar moléculas e contribuir para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos. A investigação da atividade biológica de novos compostos permite o desenvolvimento de novos fármacos, com enorme impacto na sociedade atual. No campo da medicina, a descoberta de novos agentes terapêuticos, associada ao uso de técnicas de tratamento mais robustas e eficazes, promove por um lado, uma melhoria na qualidade de vida e, por outro, um aumento significativo da expectativa de vida da população. Paradoxalmente, é cada vez maior o número de pessoas sedentárias, obesas ou que não têm hábitos ditos saudáveis no mundo e esse facto somado ao processo natural de envelhecimento e ao uso contínuo e/ou indiscriminado de medicamentos trouxe novos problemas de ordem terapêutica. Entre estes problemas estão as doenças associadas ao aumento da esperança de tempo de vida e aos hábitos cotidianos, como as doenças neurodegenerativas, as doenças cardiovasculares e o cancro, que são problemas de primeira ordem em países desenvolvidos e uma das principais causas de mortalidade na população, e as doenças ocasionadas por agentes patológicos, ou seja, vírus e bactérias, entidades mutáveis que podem passar a apresentar grande resistência ao tratamento farmacológico, como é o caso das mutações do vírus da Influenza Humana e do VIH.

Atendendo à constante demanda de novos agentes terapêuticos, sejam eles estruturalmente relacionados com os medicamentos já existentes ou análogos sintéticos de estruturas orgânicas, pareceu-nos conveniente estruturar esta dissertação em dois capítulos distintos, apresentando potenciais fármacos nas suas formas racémica e enantiomericamente pura:

Capítulo 1 – Estudo das vias de funcionalização regioseletiva de polihidroxiometilpirrolidinas como precursores de aza-açúcares e homoazanucleósidos.

Capítulo 2 – Síntese enantiosseletiva de isómeros da rasagilina, baseados no anel do 1-pirindano, como uma nova estratégia na obtenção de fármacos neuroprotetores.

## I.2. Fármacos Enantiomericamente Puros

A obtenção de substâncias enantiomericamente puras (SEP) tem sido alvo de um crescente interesse, por um lado porque a maioria das moléculas bio-orgânicas são quirais e, por outro lado, porque os organismos vivos mostram diferentes respostas biológicas a cada um dos isómeros presentes em um par de enantiómeros de fármacos, pesticidas, etc. De facto, essa consciência, de que os enantiómeros de uma droga racémica podem ter diferentes atividades farmacológicas, assim como diferentes farmacocinética e efeitos farmacodinâmicos, tem constituído uma das maiores preocupações da indústria farmacêutica moderna.

O organismo reage aos xenobióticos como elevada seleção quiral, e irá metabolizar cada um dos enantiómeros presentes numa droga racémica separadamente produzindo atividades farmacológicas diferentes. Tal enantiodiferenciação é baseada nas diferentes propriedades físicas dos diastereoisómeros formados a partir da interação entre os enantiómeros de um substrato e os recetores biológicos, que são macromoléculas quirais. Dentre os diversos exemplos conhecidos, podem ser elencados: o Captopril – ácido (2*S*)-1-[(2*S*)-2-metil-3-sulfanilpropanoíl]pirrolidin-2-metanóico (**A**) – utilizado como anti-hipertensivo (**Converтал**) devido à sua potente inibição da enzima conversora da angiotensina, tipo I (ECA I) que contrasta com a inatividade de seu enantiómero – ácido (2*R*)-1-[(2*R*)-2-metil-3-sulfanilpropanoíl]pirrolidin-2-metanóico (**B**) – contra a mesma enzima; o aspartame – éster metílico da L- $\alpha$ -aspartil-L-fenilalanina (**C**) – um dipéptido sintético formado por unidades de L-aspartato e L-fenilalanina utilizado largamente como edulcorante (E 951) e que apresenta poder adoçante 200 vezes superior do que a sacarose, que contrasta com o sabor amargo apresentado pelo seu diastereoisómero – éster metílico da L- $\alpha$ -aspartil-D-fenilalanina (**D**); e, talvez o mais famoso, a talidomida - (*R,S*)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona – cujo isómero *R* (**E**) apresenta propriedades sedativas e hipnóticas e o isómero *S* (**F**) é um agente teratogénico, isto é, provoca más formações no desenvolvimento dos fetos. (Figura 1)



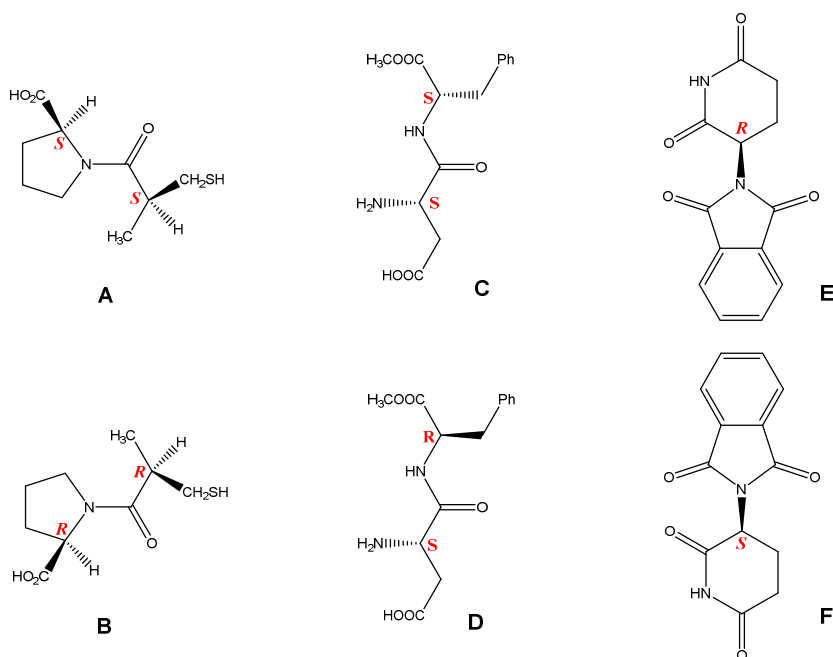


Figura 1. Representação estrutural do (S,S)-Captopril (A), (R,R)-Captopril (B), (S,S)-Aspartame (C), (S,R)-Aspartame (D), (R)-Talamidomida (E) e (S)-Talamidomida (F).

Sendo a natureza a grande produtora de SEP, na maioria dos casos a quantidade deste tipo de substâncias isoladas a partir de matrizes naturais não é suficiente para atender à demanda industrial e, em outros casos, as SEP com interesse terapêutico não são naturais.

Até o início da década de 1990, cerca de 90% dos fármacos sintéticos quirais eram comercializados na forma racêmica. Em 1992, a FDA (*Food and Drug Administration*), nos EUA, introduziu uma diretriz considerando que os fármacos quirais deveriam ser preferencialmente comercializados na sua forma enantiomericamente pura.<sup>7</sup> A partir deste ano, naquele país, para que um fármaco quiral pudesse ser comercializado como racemato ou como mistura de enantiômeros em diferentes proporções, o fabricante deveria realizar estudos de atividade biológica para cada um dos enantiômeros separadamente. Tal regulamentação, no mercado de fármacos sintéticos, resultou em um aumento significativo de SEP comercializadas como fármacos. Em 2012, das 10 especialidades farmacêuticas constituídas por moléculas de baixa massa molecular mais vendidas nos EUA, 9 foram comercializadas sob a forma de SEP e 1 não é quiral.<sup>8</sup> (Tabela 1)

#	Nome Comercial	Princípio Ativo	Apresentação
1	Nexium	Esomeprazol	SEP
2	Abilify	Aripiprazol	Aquiral
3	Crestor	Rosuvastatina	SEP
4	Advair Diskus	Fluticasona	SEP
5	Cymbalta	Cloridrato de Duloxetina	SEP
6	Singulair	Montelukast	SEP
7	Atripla	Emtricitabina	SEP
8	OxyContin	Oxycodona	SEP
9	Spiriva	Brometo de Tiotrópio	SEP
10	Plavix	Clopidogrel	SEP

Tabela 1. Relação das 10 especialidades farmacêuticas, com baixo peso molecular, mais vendidas nos EUA em 2012, seus princípios ativos e apresentação comercial.

Assim, um dos grandes objetivos em química orgânica passa por satisfazer essa exigência, seja através da separação dos estereoisômeros

presentes em um racemato (resolução de racematos) ou através da síntese exclusiva ou preferencial de um enantiômero (síntese enantiosseletiva). O método empregue na obtenção destas substâncias depende exclusivamente do material de partida.

### **I.2.1. Resolução de Racematos**

É sabido que os enantiômeros possuem propriedades idênticas (em ambientes aquirais, à exceção do sentido do desvio do plano da luz polarizada). Por isso, não podem ser separados por destilação ou cromatografia preparativa. Proceder com a resolução de um racemato significa separar os enantiômeros um do outro e, até por volta de 1970, a maioria dos químicos orgânicos recorria a essa técnica quando era necessário obter SEP.

#### **a) Cristalização**

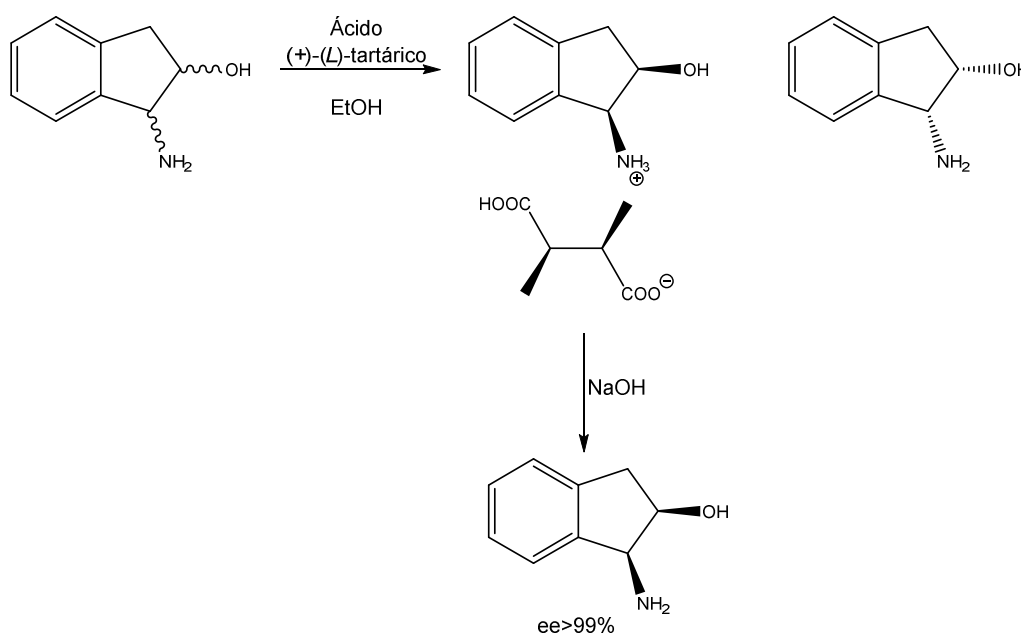
Alguns compostos quirais podem ser obtidos diretamente através da cristalização do enantiômero desejado a partir da mistura racêmica. Normalmente, a cristalização ocorre com a inserção, em uma solução supersaturada da mistura racêmica, de um cristal do enantiômero desejado. Estima-se que a cristalização enantiosseletiva seja o método responsável por cerca de um quinto das separações quirais realizadas em escalas iguais ou superiores a 1 kg de produto.<sup>9</sup> A popularidade do método é resultado direto da facilidade de emprego associada ao baixo custo. Entretanto, esta técnica é aplicável somente no caso dos compostos sólidos que cristalizam espontaneamente. Dessa forma, quando a cristalização é possível e eficiente, tem-se o método de separação quiral de eleição.

#### **b) Cristalização Fracionada de Sais Diastereoisoméricos**

Quando não é possível promover a cristalização, ou seja, em casos de sólidos amorfos ou líquidos, pode-se recorrer a reações do tipo ácido-base e desta forma gerar sais do substrato que cristalizam mais facilmente. No caso

dos substratos racêmicos, pode-se ainda promover a derivatização preferencial de apenas um dos enantiômeros para sua forma iônica sendo que, neste caso, somente um deles cristaliza espontaneamente a partir da solução.

Neste sentido o ácido (+)-(*L*)-tartárico é apontado como um bom agente de derivatização de amins primárias. Por exemplo, o tratamento de uma solução de ( $\pm$ )-*cis*-1-aminoindan-2-ol em EtOH com o referido ácido permite a obtenção de cristais do (*L*)-tartarato de (*1S,2R*)-2-hidróxi-1-indanamônio preferencialmente, sendo que o posterior tratamento desses cristais com NaOH em meio aquoso permite a recuperação do (*1S,2R*)-1-aminoindan-2-ol com ee > 99%.<sup>10</sup> (Esquema 1)



Esquema 1: Cristalização fracionada ( $\pm$ )-*cis*-1-aminoindan-2-ol com ácido (+)-(*L*)-tartárico

### c) Cromatografia

A separação cromatográfica de enantiômeros pode ser alcançada por vários métodos todavia, é sempre necessário o uso de algum tipo de discriminador ou seletor quiral. Entre os métodos analíticos mais empregues para a separação, identificação e quantificação de enantiômeros está a cromatografia líquida de alta eficiência com fase estacionária quiral (HPLC-CSP). A versatilidade da técnica tem sido amplamente estudada e aplicada na

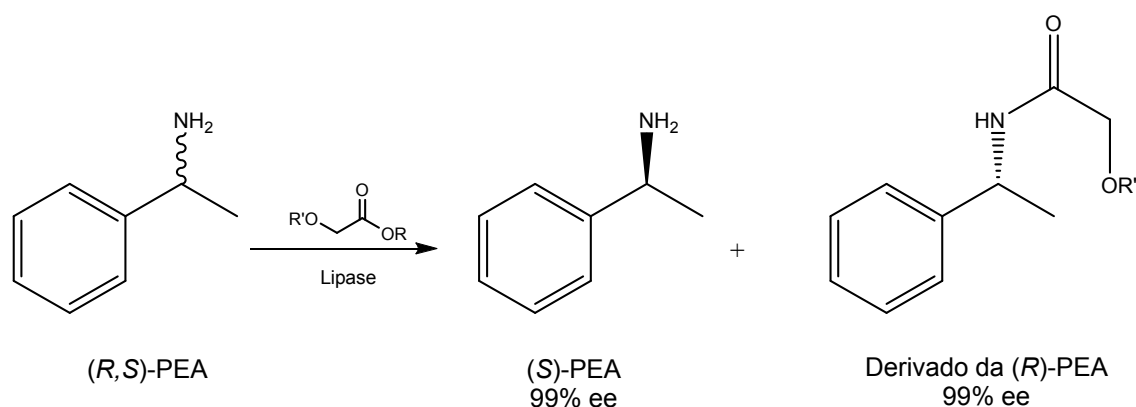
determinação da pureza ótica e da constituição estereoisomérica de medicamentos, matérias-primas, preparações farmacêuticas e fluídos biológicos, além de estudos de instabilidade configuracional de fármacos (racemização, enantiomerização, epimerização) e determinação da farmacocinética e metabolismo de fármacos. Neste caso, os enantiômeros são resolvidos pela formação de complexos diastereoisoméricos entre a fase estacionária e as moléculas quirais.<sup>11</sup>

Esta técnica, no entanto, apresenta alguns inconvenientes. O primeiro envolve o alto custo operacional, seja pela quantidade de solvente utilizada, ou pelo custo da fase estacionária – sem citar o aparelho em si. Além disso, há uma limitação na extensão da amostra a ser purificada, o que requer sucessivas rotinas de purificação até chegar à totalidade do produto final, obtido, geralmente, extremamente diluído, resultando em significativos gastos de energia para se recuperar o composto desejado. Adaptações desse método foram criadas na tentativa de ultrapassar estes problemas. Talvez a mais importante seja a cromatografia por Leito Móvel Simulado (*Simulated Moving Bed* – SMB). Uma unidade do tipo SMB consiste em um conjunto de colunas interconectadas em série; o fluxo contracorrente das fases sólida e líquida é simulado por uma troca periódica da direção do fluxo das correntes de entrada e de saída da fase líquida. Este método de separação ultrapassa algumas das limitações descritas acima através do aumento da eficiência e reciclagem do solvente e do aumento da extensão da amostra a ser purificada. Inicialmente aplicada na indústria petroquímica, a técnica SMB tem sido aplicada na separação de produtos farmacêuticos em média e em grande escala.<sup>12</sup>

#### **d) Resolução Cinética**

O terceiro método utilizado para a resolução de racematos é baseado na cinética química dos enantiômeros. O sucesso deste método depende do facto de que os dois enantiômeros reajam com velocidades diferentes frente a quantidades catalíticas de uma entidade quiral – que pode ser um biocatalisador (enzima ou microrganismo) ou um catalisador químico (ácido ou base quiral, ou um complexo metálico quiral) – ou seja, a formação de estados

de transição diastereoisoméricos entre o par de enantiómeros e o reagente quiral ou a enzima é o fenómeno responsável pelas diferentes velocidades de reação, sendo o ideal que apenas um dos enantiómeros seja reativo nas condições do ensaio. O método mais comum de resolução cinética, e o que tem ganhado mais espaço e aplicações, é a resolução cinética mediada por lipases,<sup>13</sup> uma vez que, a enzima discrimina os dois enantiómeros presentes no racemato, de modo que um deles é transformado no produto mais rapidamente do que o outro. Esta via tem a vantagem de facilitar a separação de ambos os enantiómeros, usando uma única enzima (neste caso, obtém-se uma mistura final de 50% do reagente e de 50% do produto). Em contrapartida, a especificidade frente aos substratos e o custo são dois grandes entraves na aplicação do método. (Esquema 2)



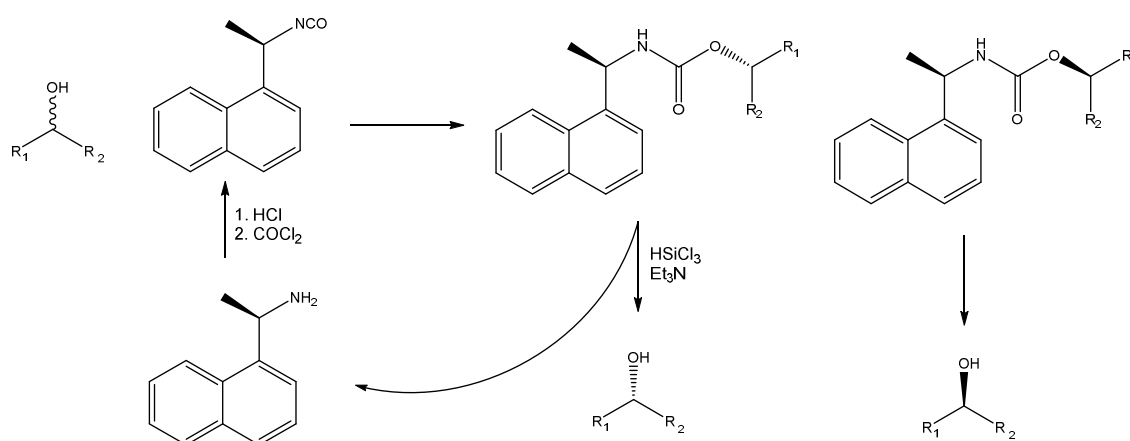
Esquema 2: Exemplo de resolução baseada na formação enantiosseletiva de uma amida catalisada por lipase (adaptado de Yazbeck, 2004)

### e) Derivatização Química

Esta técnica consiste na transformação dos enantiómeros em um par de diastereoisómeros, através de reações químicas com um agente de resolução – que é posteriormente removido e reciclado – e está baseada no facto de que os diastereoisómeros possuem propriedades distintas podendo ser separados através de métodos mais simples, destilação, cristalização ou cromatografia preparativa.

Por exemplo, um álcool racémico, como o ilustrado abaixo, pode ser convertido num par de carbamatos diastereoisoméricos a partir da reação com

um isocianato enantiomericamente puro, tornando possível a sua resolução cromatográfica (esquema 3). A posterior redução do carbamato permite tanto a obtenção de ambos os álcoois com ee > 99%, quanto a recuperação do agente de resolução.<sup>14</sup>



Esquema 3: Exemplo de derivatização química envolvendo um álcool racêmico genérico. (Adaptado de Pirkle, 1974)

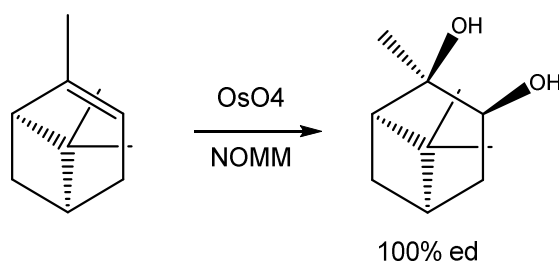
### I.2.2. Síntese Assimétrica

No início da década de 1970, a síntese assimétrica, como substituição à resolução de racematos, ganhou destaque como método para o acesso à SEP. De facto, hoje em dia, certas substâncias são preparadas industrialmente através de síntese assimétrica. Essa tendência deverá ser incrementada em função da crescente intenção dos químicos orgânicos sintéticos em efetuar versões enantiosseletivas das reações orgânicas de modo a mimetizar a ação das enzimas.<sup>15</sup>

A síntese assimétrica possibilita a criação de novos centros quirais durante as etapas de síntese. As abordagens utilizadas em síntese assimétrica incluem os substratos quirais e substratos pró-quirais. Neste caso faz-se uso de auxiliares quirais, reagentes quirais e de catálise assimétrica.

### a) Uso de Substratos Quirais

Foi o primeiro método utilizado em síntese orgânica para a obtenção de SEP e baseia-se na formação de novos centros quirais decorrentes dos estereocentros presentes nas matérias-primas quirais, através de reações e metodologias sintéticas que não interfiram nos estereocentros já existentes. Isto é, partindo-se de substratos enantiomericamente puros, todo o planejamento sintético deve ser pensado e estudado a fim de evitar processos de simetrização, de racemização ou de epimerização, neste último caso, quando apenas um dos enantiômeros finais é de interesse.<sup>15</sup> (Esquema 4)



Esquema 4: Exemplo de transferência de quiralidade do (-)- $\alpha$ -pineno (substrato quiral) para o (+)-pinenodiol. (Adaptado de Pinheiro, 1998)

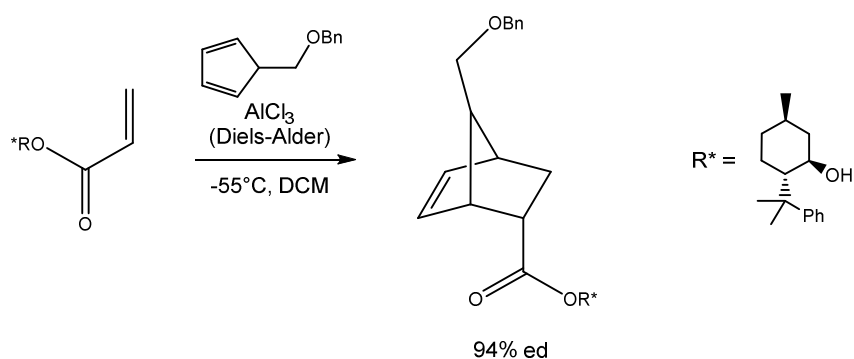
### b) Auxiliares Quirais

O emprego de auxiliares quirais é um método de segunda geração em síntese assimétrica e foi desenvolvido em meados da década de 80. Essa metodologia permite a formação de centros quirais a partir de matérias-primas aquirais através de reações diastereosseletivas (esquema 5). Para o uso em síntese assimétrica, um bom auxiliar quiral deve apresentar certas características: tanto a adição quanto a remoção do auxiliar devem ser efetuadas por reações simples, com elevados rendimentos químicos e com recuperação do auxiliar quiral preferencialmente com retenção de configuração; a etapa de transferência de quiralidade deve ocorrer com alta diastereosseletividade (os produtos devem apresentar altas percentagens de excesso diastereoisomérico) e, finalmente, os auxiliares quirais devem permitir a separação/diferenciação dos diastereoisômeros derivados que conduziriam, após a remoção do auxiliar, à separação dos correspondentes produtos



oticamente ativos. O emprego de auxiliares quirais é uma abordagem mais flexível em síntese assimétrica do que o uso de substratos quirais, visto que permite uma vasta gama de desconexões retrosintéticas visando a molécula-alvo.<sup>15</sup>

Por outro lado, deve-se ter em mente que não existe um auxiliar quiral perfeito. Alguns deles são excelentes para certas reações mas, conduzem a baixas estereosseletividades noutras. Numa síntese assimétrica empregando auxiliares quirais, para a reação de transferência de quiralidade necessita-se de duas etapas adicionais na rota sintética: a adição e a remoção do auxiliar quiral. A despeito disso, essa abordagem é, ainda nos nossos dias, uma das mais úteis em síntese assimétrica pois, em função do grande número de modelos de estados de transição até hoje propostos para as etapas de transferências de quiralidade, pode-se compreender e prever, com certa segurança, a estereoquímica absoluta dos produtos. Nesta abordagem, os esforços vêm sendo continuamente dirigidos no sentido de se produzir bons auxiliares de quiralidade que sejam menos onerosos.

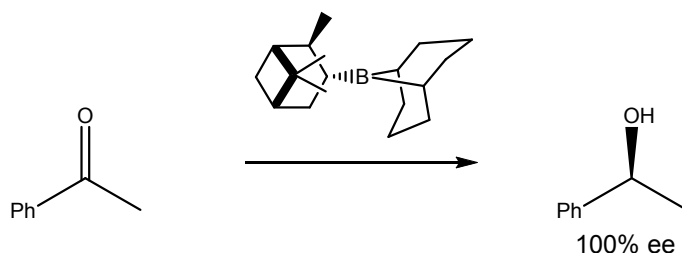


Esquema 5: Exemplo de cicloadição diastereosseletiva, utilizando o (-)-8-fenilmentol como auxiliar quiral, proposto por Corey e Ensley<sup>16</sup> (adaptado de Corey, 2002)

### c) Reagentes Quirais

Embora a utilização de auxiliares quirais seja bastante usada em síntese assimétrica, a necessidade de duas etapas adicionais (a adição e a remoção do auxiliar quiral) é uma característica que, por vezes, pode ser pouco prática. Isso pode ser evitado pelo emprego de reagentes quirais, que é um método de

terceira geração. Nessa abordagem, um substrato pró-quiral é diretamente convertido num produto quiral pelo uso de um reagente quiral através de reações enantiosseletivas. O (*R*)-alpino-borano (esquema 6), por exemplo, é largamente empregue na redução de cetonas em que um dos ligandos do grupo carbonilo seja muito mais volumoso do que o outro. Nessas reações, os correspondentes álcoois são obtidos com excelentes excessos enantioméricos.<sup>17</sup>



Esquema 6: Exemplo de redução enantiosseletiva da acetofenona com (*R*)-alpino-borano (adaptado de Pinheiro, 1998).

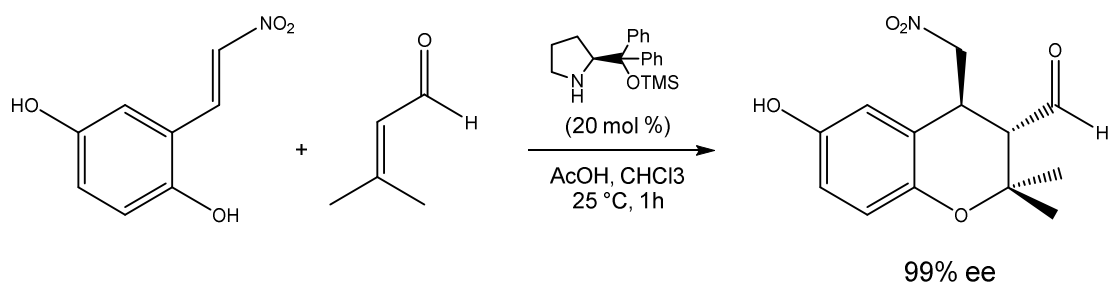
Ainda no contexto do emprego de reagentes quirais, cabe destacar a utilização das bases quirais, que efetuam desprotonações enantiosseletivas de hidrogénios pró-quirais, permitindo posteriores substituições nessa posição, levando a produtos quirais.<sup>15</sup>

#### d) Catalisadores Quirais

O emprego de catalisadores quirais (quarta geração) é a abordagem mais recente em síntese assimétrica que tem vindo a ser objeto de intensos esforços.

Nessa abordagem, um substrato pró-quiral é diretamente convertido num produto quiral pelo uso de um reagente aquiral na presença de um catalisador quiral (esquema 7), os quais podem ser divididos em duas classes: sintéticos (por exemplo, organometálicos) e biológicos (micro-organismos e enzimas). Em catálise assimétrica, apenas se usa uma pequena quantidade do ligando quiral (0,05 equivalentes em relação ao reagente aquiral). Contudo, em

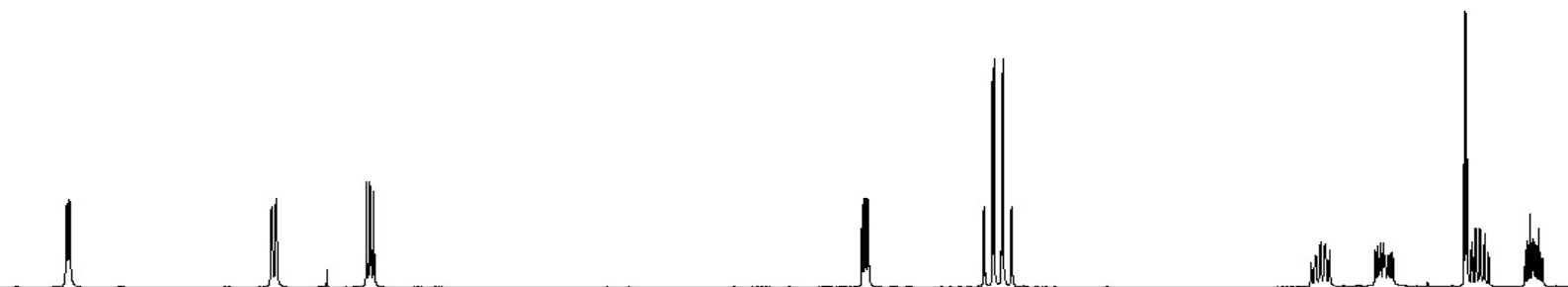
certos casos, uma maior quantidade do ligando quiral é necessária, seja para se alcançar uma velocidade de conversão razoável ou para compensar perdas devidas a reações laterais. Algumas dificuldades maiores se impõem quanto ao uso de catalisadores quirais em síntese assimétrica, por exemplo o custo dos ligandos quirais, especialmente quando esses são empregues em quantidades estequiométricas.<sup>15</sup> De facto, muitas dessas substâncias não são comerciais ou são de custos muito elevados, na maioria das reações até hoje estudadas, não se conhecem os ciclos catalíticos. Isto dificulta enormemente a compreensão do curso estereoquímico da reação, bem como a previsão das configurações absolutas dos produtos. Em contrapartida, a possibilidade de uso de ligandos quirais em quantidades catalíticas é bastante atraente para os processos industriais em larga escala, onde o fator custo é decisivo na escolha do método de síntese.



Esquema 7: Exemplo de catálise enantiosseletiva entre (E)-2-(2-nitrovinil)-benzeno-1,4-diol e 3-metilbut-2-enal na presença de (S)-difenílprolinol O-protegido como catalisador quiral (adaptado de Bhanja, 2012<sup>18</sup>)



***CAPÍTULO 1***  
***ESTUDO DAS VIAS DE FUNCIONALIZAÇÃO***  
***REGIOSSELETIVA DE POLI-***  
***HIDROXIMETILPIRROLIDINAS, COMO PRECURSORES***  
***DE AZA-AÇÚCARES E AZANUCLEÓSIDOS.***





## 1.1. SIDA: Aspetos Gerais e Tratamento

A SIDA é uma doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) – podendo o portador do vírus não manifestar a doença – e é caracterizada pela severa imunodepressão da pessoa infectada.

O VIH é um retrovírus – ou ARNVírus – caracterizado por terem um genoma constituído por ARN simples. A replicação de um retrovírus dá-se através da retrotranscrição do seu ARN utilizando o ADN de uma célula hospedeira, causando a destruição da mesma. No caso do VIH, a replicação dá-se apenas em células específicas do sistema imunitário, os linfócitos T-CD4, que são os responsáveis pelos processos de defesa no organismo humano.

Após a infeção pelo VIH, o organismo responde através da produção de anticorpos anti-VIH e um aumento na produção de células T-CD4. Neste estágio o sistema imunitário continua a funcionar bem e o portador não apresenta nenhum sintoma visível da infeção – fase assintomática. Os primeiros sintomas podem aparecer cerca de 60 dias após a infeção como também podem demorar anos. Com o aumento da carga viral surge a depressão do sistema imunitário, tornando o doente débil no combate a outras doenças.

O tratamento da infeção pelo VIH e das suas complicações é bastante complexo. Com o advento da terapia antirretroviral potente houve uma melhoria substancial da qualidade de vida dos indivíduos que vivem com o VIH. Todavia, a resistência viral, a toxicidade das fármacos e a necessidade de elevada adesão ao tratamento permanecem como importantes barreiras ao sucesso da terapia.

O tratamento anti-VIH conta, até ao momento, com cerca de 11 classes diferentes de agentes terapêuticos, classificados de acordo com sua ação nos diferentes estágios da infeção. Entretanto, são apenas quatro as classes principais de fármacos utilizados no tratamento anti-VIH, os *Inibidores da transcriptase reversa (ITR)*, divididos em dois grupos farmacológicos: os *ITR-análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITRN)* e os *ITR-não análogos de nucleósidos (ITRNN)*, os *Inibidores da Protease (IP)*, os *Inibidores de Fusão*

e/ou de entrada do Vírus na Célula (IF/IE),<sup>19</sup> e, mais recentemente, os Inibidores da Integrase (II).<sup>20</sup>

### 1.1.1. Inibidores da Transcriptase Reversa

Os ITRN atuam no processo de retrotranscrição, são fármacos que inibem a replicação do vírus ao bloquear a ação da enzima transcriptase reversa que age convertendo o ARN viral em ADN. Os ITRN atuam incorporando-se na cadeia de ADN criada pelo vírus, inibindo a síntese completa da nova sequência e impedindo que o vírus se reproduza. Estes fármacos são conhecidos como: Zidovudina (**AZT**), Didanosina (**ddl**), Zalcitabina (**ddC**), Lamivudina (**3TC**), Estavudina (**d4T**), Abacavir, Emtricitabina (**FTC**) e TenofovirDF (**TDF**).<sup>21</sup> (Figura 2)

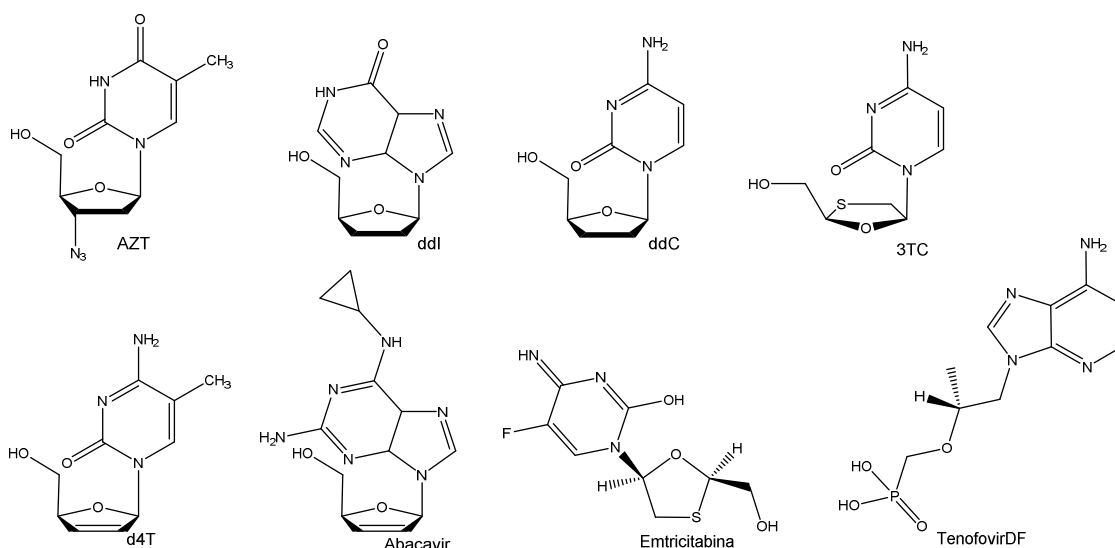


Figura 2: Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleósidos (ITRN)

Os ITRNN bloqueiam diretamente a ação da enzima, ou seja, não são incorporados na cadeia de ADN em transcrição impedindo, assim a produção do material genético viral. Entre os ITRNN utilizados estão: **Nevirapina**, **Delavirdina** e **Efavirenz**.<sup>21</sup> (Figura 3)



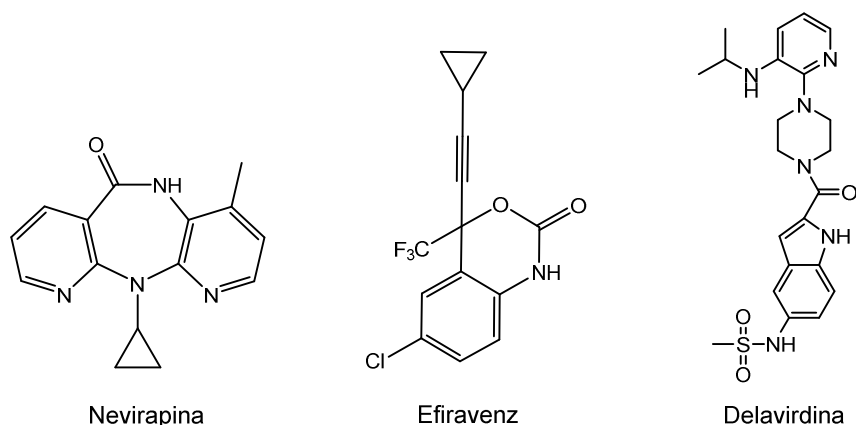


Figura 3: Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleósidos (ITRNN)

### 1.1.2. Inibidores da Protease

Os *Inibidores da protease* (IP): **Indinavir**, **Nelfinavir**, **Ritonavir**, **Amprenavir** e **Saquinavir** (figura 4) são fármacos que agem no último estágio da formação do VIH, impedindo a ação da enzima protease que é fundamental para a clivagem das cadeias proteicas produzidas pela célula infectada em proteínas virais estruturais que formarão cada partícula do VIH.<sup>21</sup>

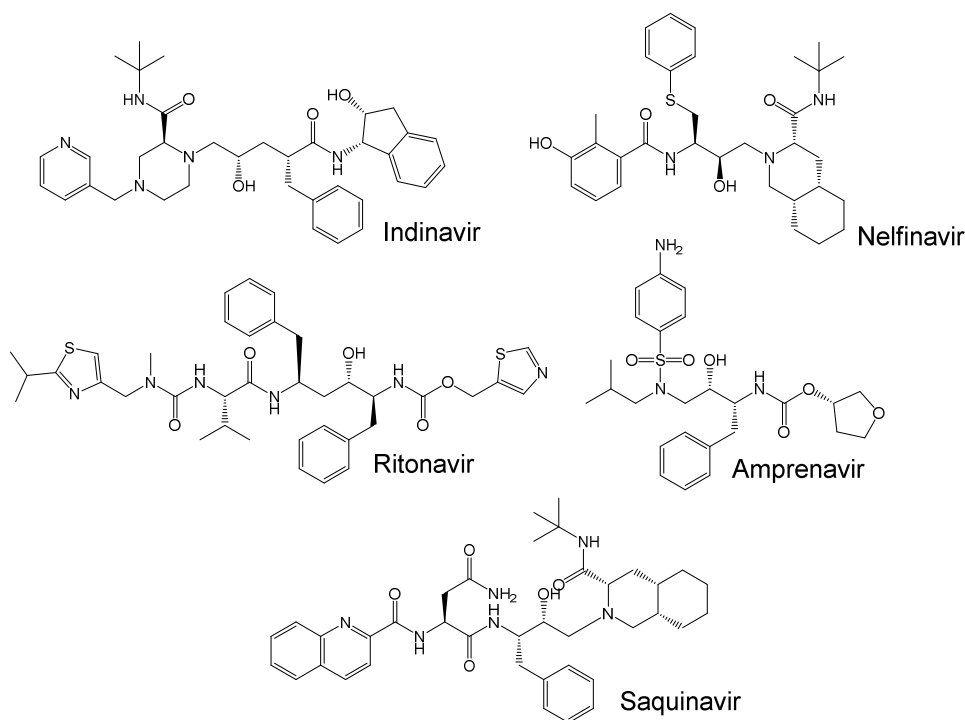


Figura 4: Inibidores da Protease (IP)

### 1.1.3. Inibidores de Fusão e Inibidores de Entrada

A **Enfuvirtida (IF)**, o **Maraviroc (IE)** (figura 5) e o **Ibalizumab (IE)** são exemplos desta classe de agentes terapêuticos. Todos os medicamentos para o combate ao VIH agem após a entrada do vírus nas células do organismo (antirretrovirais de ação intracelular). Os IF agem antes dessa invasão, impedindo o vírus de entrar na célula para se desenvolver (antirretroviral de ação extracelular).<sup>22</sup>

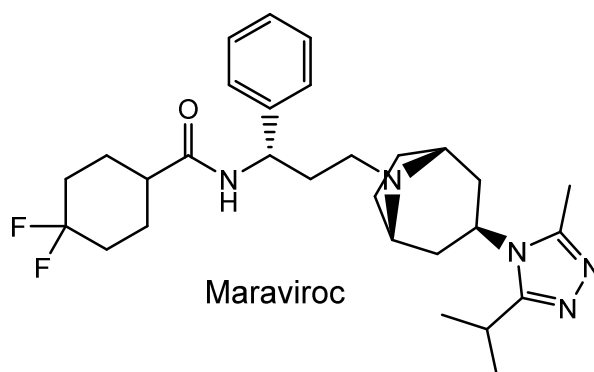


Figura 5: Maraviroc, um inibidor de fusão (IF)

### 1.1.4. Inibidores da Integrase

Os II constituem a última, e mais recente, classe de fármacos antirretrovirais a receber autorização da FDA para o tratamento anti-VIH.<sup>20</sup> Estes agentes atuam bloqueando a ação da integrase, enzima necessária para combinar o ADN viral com o ADN da célula hospedeira e assim proceder a síntese proteica. O **Raltegravir** foi o primeiro fármaco inibidor da integrase utilizado, porém é demasiado suscetível ao desenvolvimento de resistência. Atualmente, um inibidor da integrase de segunda geração, o **Dolutegravir**, recebeu a aprovação da FDA-EUA em agosto de 2013.<sup>23</sup> (Figura 6)

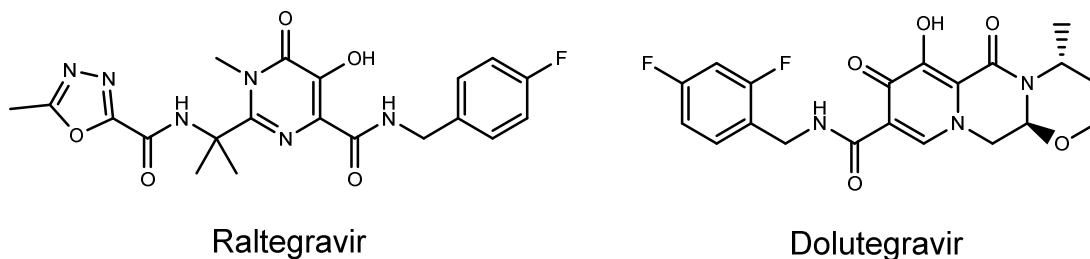


Figura 6: Inibidores da Integrase (II)

Atualmente, o tratamento dado ao portador do VIH é uma Terapia Combinada que consiste na administração de dois ou mais fármacos da mesma classe ou de classes diferentes. Alguns estudos demonstraram aumento na atividade antirretroviral (elevação de linfócitos T-CD4 e redução nos títulos plasmáticos de ARN-VIH) quando da associação de fármacos, particularmente redução da replicação viral por potencializar o efeito terapêutico ou por sinergismo de ação em sítios diferentes do ciclo de replicação viral. Outros estudos evidenciaram redução na emergência de estirpes multirresistentes quando da utilização da terapêutica combinada.<sup>19</sup>

## 1.2. Aza-açúcares

Os aza-açúcares – piperidinas e pirrolidinas poli-hidroxiladas – são compostos estruturalmente relacionados com os açúcares, onde o átomo de oxigénio do anel é substituído por um átomo de azoto ou grupo amino.

Os aza-açúcares são frequentemente encontrados em sistemas vivos e a sua importância fisiológica advém da sua habilidade em mimetizar uma grande variedade de substratos (hidratos de carbono) nos processos enzimáticos.<sup>24</sup> Estes compostos fazem parte de uma classe importante de compostos naturais ou sintéticos, pois inibem seletivamente um número importante de processos biológicos incluindo a ligação e processamento de glicoproteínas, isto é, são inibidores de glicosidases.<sup>25</sup>

As glicosidases desempenham um papel importante no metabolismo dos açúcares. Estão envolvidas tanto na absorção de monossacáridos pelo organismo como também nas doenças decorrentes desta via metabólica como, p.ex., a *diabetes mellitus* e a obesidade. O interesse recente por essas enzimas vem do facto de estarem envolvidas no metabolismo do complexo de hidratos de carbono da membrana plasmática celular. Este complexo de hidratos de carbono possibilita a comunicação e o reconhecimento célula-célula. Para além de estarem envolvidos em diferentes funções biológicas tais como: a resposta imunológica, oncogénese, metástases de tumores, diferenciação de células nervosas, entre outras, e podem servir como sítios

ligantes para anticorpos, hormonas, toxinas, bactérias, fármacos, lecitinas, enzimas e vírus.

Os inibidores destas enzimas contribuem bastante para a investigação de muitos processos bioquímicos importantes, através da melhor compreensão do seu mecanismo de ação, havendo também o interesse farmacêutico no tratamento das desordens metabólicas associadas à mudança nos níveis dessas enzimas, ou causadas por essas enzimas vindas de outras espécies. Por isso, inibidores glicoprocessantes podem ser usados no tratamento da diabetes e outras desordens metabólicas e aplicados no bloqueamento de infeções microbianas e metástases.<sup>26</sup> O facto dos inibidores de glicosidasas mostrarem um potencial terapêutico notável no tratamento destas doenças e como agentes antivíricos, em particular contra o VIH, faz com que se impulse o interesse em novas rotas para a sua obtenção.<sup>26,27</sup>

Observou-se que a atividade anti-VIH de alguns inibidores de glicotransferases é melhorada pela presença de um substituinte lipofílico, como um grupo butilo, ligado ao átomo de azoto dos aza-açúcares.<sup>28</sup> Como exemplo pode-se referir a comparação descrita por Karpas<sup>26</sup> em 1988, que descreve a redução de partículas virais de VIH na presença de deoxinojirimicina (**IV**) e dos seus derivados sintéticos: *N*-metil-deoxinojirimicina (**IVa**), *N*-etil-deoxinojirimicina (**IVb**) e *N*-butildeoxinojirimicina (**IVc**), cujo poder anti-VIH é incrementado pela presença destes grupos lipofílicos (figura 7). O derivado **IVc** apresentou melhor resultado na diminuição da proporção de células infectadas ao longo do eixo de crescimento, mostrando ser danoso à cultura de VIH. Neste contexto, também cabe destacar que estudos realizados no ano 1990 por Fleet e Witty<sup>29</sup> descreveram que outros compostos glicomiméticos, quer piperidínicos quer pirrolidínicos, apresentam-se como inibidores promissores da replicação vírica do VIH, nomeadamente a fagomina (**V**), o DAB1 (**VI**), e os seus derivados.

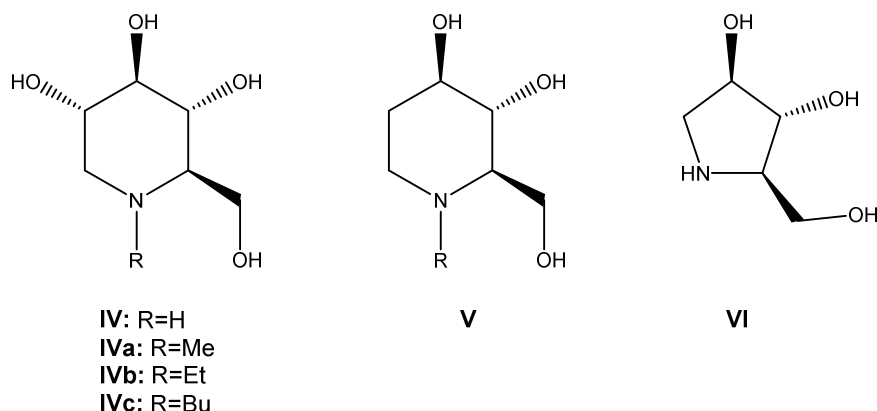
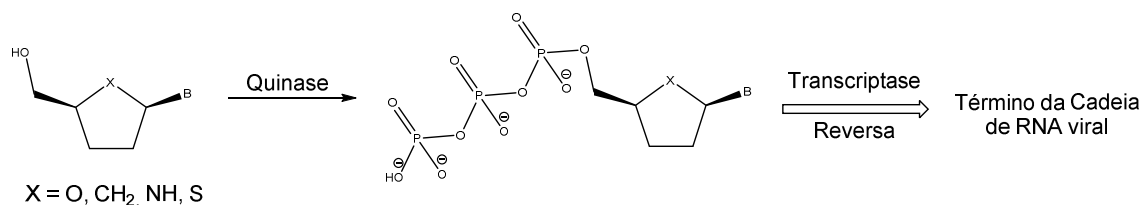


Figura 7: Deoxinojirimicina (IV), fagomina (V), DAB1 (VI) e seus derivados sintéticos

### 1.3. Nucleósidos e análogos de nucleósidos

Nucleósidos são subunidades de ARN e ADN e são constituídos por uma base azotada – timina, citosina, adenina, etc. – e uma porção glicosídica como a *D*-ribose ou a *D*-desoxirribose. Existe um crescente interesse na síntese de novos tipos de nucleósidos, desde a descoberta de que alguns nucleósidos possuem atividade antivírica, particularmente anti-VIH, e antineoplásica. A atividade destes compostos deve-se ao bloqueio da replicação viral no interior da célula hospedeira através da inibição da VIH-protease ou da transcriptase reversa, enzimas que participam da síntese dos ácidos nucleicos. No interior da célula os didesoxinucleósidos são fosforilados pela ação de várias quinases (C5'-trifosfato) e, devido à sua semelhança estrutural, competem com os nucleótidos naturais pela transcriptase reversa. Uma vez incorporados na cadeia de ADN em formação causam sua interrupção. (Esquema 8).



Esquema 8: Representação do mecanismo de inibição à síntese do ADN por ação dos ITRN

A interrupção da cadeia é causada pela ausência do grupo hidroxilo no C3' no anel da pentose, que é necessário para formar a ligação fosfodiéster C3'-C5' com o próximo nucleósido da cadeia de ADN em formação.<sup>30</sup>

Na sua maioria, os métodos sintéticos utilizados na obtenção dos nucleósidos podem ser classificados em duas categorias: um consiste em modificar nucleósidos naturais alterando a porção glicosídica, a base ou ambos e o outro consiste na incorporação de bases azotadas nos derivados glicosídicos modificados. A primeira estratégia é limitada pela disponibilidade de materiais de partida adequados que, na maioria das vezes, são caros. Além disso, normalmente são necessárias várias etapas sintéticas, compreendendo proteções, desproteções, desoxigenações e interconversões de grupos funcionais. No caso da segunda estratégia, os desoxinucleósidos são preparados através da condensação de uma base heterocíclica azotada com açúcares modificados.

### **1.3.1. Azanucleósidos com potencial atividade antivírica e anti-neoplásica**

A química de análogos de nucleósidos é uma área muito fértil. No entanto, dentre os inúmeros trabalhos relatados na área somente alguns investigam os “azanucleósidos”, o que os torna muito atraentes. É notório que pequenas mudanças estruturais podem alterar significativamente as propriedades de uma molécula, inclusive maximizar efeitos de importância biológica. Esta é, sem dúvida, a principal motivação dos estudos relacionados com os azanucleósidos. Nos últimos anos apareceram alguns relatos na literatura envolvendo a síntese de compostos azanucleosídicos na tentativa de descobrir novos análogos potencialmente mais ativos e menos tóxicos. Estes compostos podem ser classificados em *N*-azanucleósidos<sup>31</sup> e *C*-azanucleósidos.<sup>32</sup> No primeiro caso, o azoto da base heterocíclica está ligado diretamente ao anel da aza-pentose, no segundo caso a ligação da base heterocíclica com o anel da aza-pentose é do tipo C-C.

Variantes nestas famílias de compostos são os homoazanucleósidos e os iso-azanucleósidos, ambos com estruturas em muito semelhantes aos azanucleósidos mas com uma ponte metilénica entre o aza-açúcar e a base. (Figura 8). É de referir que os isoazanucleósidos são semelhantes aos homoazanucleósidos porém, diferem na posição do átomo de azoto do anel de azapentose.



Figura 8: Exemplos de *N*-azanucleósido, *C*-azanucleósido e Homoazanucleósido.

Até ao momento, os estudos realizados indicam que os azanucleósidos, em geral, apresentam uma certa capacidade para interferir nos processos enzimáticos nos quais estão envolvidos os ácidos nucleicos, nomeadamente atuando como *agentes intercalantes* que se incorporam no ADN (e ARN).<sup>33</sup> Por exemplo, o **phA** (figura 9), derivado homoazanucleosídico da adenina, uma vez incorporado no ADN, mostrou uma notável inibição da DNA-glicosilase MutY, uma das enzimas intervenientes nos processos de reparação das cadeias de ADN. Esta característica permite pensar nas potencialidades deste tipo de compostos como agentes que possam interatuar com os ácidos nucleicos virais.

Outros trabalhos referem que isoazanucleósidos derivados da timina apresentam atividade contra tumores de mama, cólon e pulmão humanos (Figura 9).<sup>34</sup>

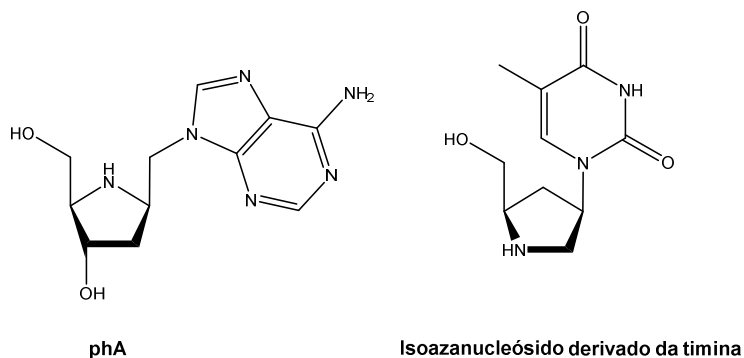


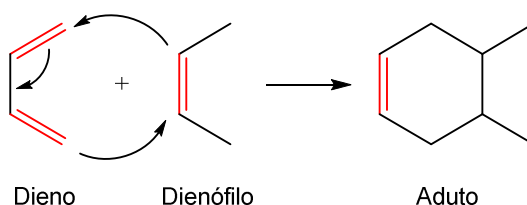
Figura 9: phA (homoazanucleósido derivado da adenina) e um isoazanucleósido derivado da timina.

No que se refere a azanucleósidos, estão descritas na literatura metodologias de síntese com base no protocolo de Vorbruggen a partir de aza-  
açúcares.<sup>31</sup> Nestes casos, os rendimentos foram modestos e a estereosseletividade baixa, normalmente favorecendo a formação do isômero  $\alpha$ , *a priori*, de menor interesse biológico. Relacionado com a síntese de C-  
azanucleósidos<sup>32</sup> e de carbonucleósidos, alguns esforços têm sido feitos na preparação de análogos promissores em virtude da estabilidade adicional da ligação pseudo-glicosídica, entre a base e os anéis de pirrolidina e de ciclopentano, respetivamente. Essa estabilização adicional, em comparação com a ligação “aza-glicosídica” (N)C-N dos azanucleósidos ou com a ligação (O)C-N dos nucleósidos, confere maior resistência química perante hidrolases e fosforilases o que provavelmente pode favorecer uma maior concentração e uma atuação mais prolongada destes fármacos *in vivo*. Nesse contexto, e considerando que nos análogos homoazanucleosídicos também existe uma ligação estabilizante, entre um grupo metilénico e o anel pirrolidínico, as 2,3,5-tris(hidroximetil)-pirrolidinas, descritas neste trabalho, são intermediários sintéticos atraentes pois, com a introdução de bases púricas e/ou pirimidínicas, fornecem uma grande variedade de novos agentes anti-infecciosos, antivíricos e/ou antineoplásicos.



## 1.4. Cicloadições de *Diels-Alder*

A reação de *Diels-Alder* é definida como uma reação de cicloadição concertada [4+2] entre um **dieno** conjugado (sistema eletrónico  $4\pi$ ) e um **dienófilo** contendo um sistema eletrónico  $2\pi$ . Neste tipo de reação duas novas ligações  $\pi$  são formadas à custa de duas ligações  $\pi$  do dieno e do dienófilo.<sup>35</sup> (Esquema 9). Quando um, ou mais, heteroátomo se encontra presente no dieno e/ou no dienófilo, a cicloadição é chamada de reação de hétero-Diels-Alder.

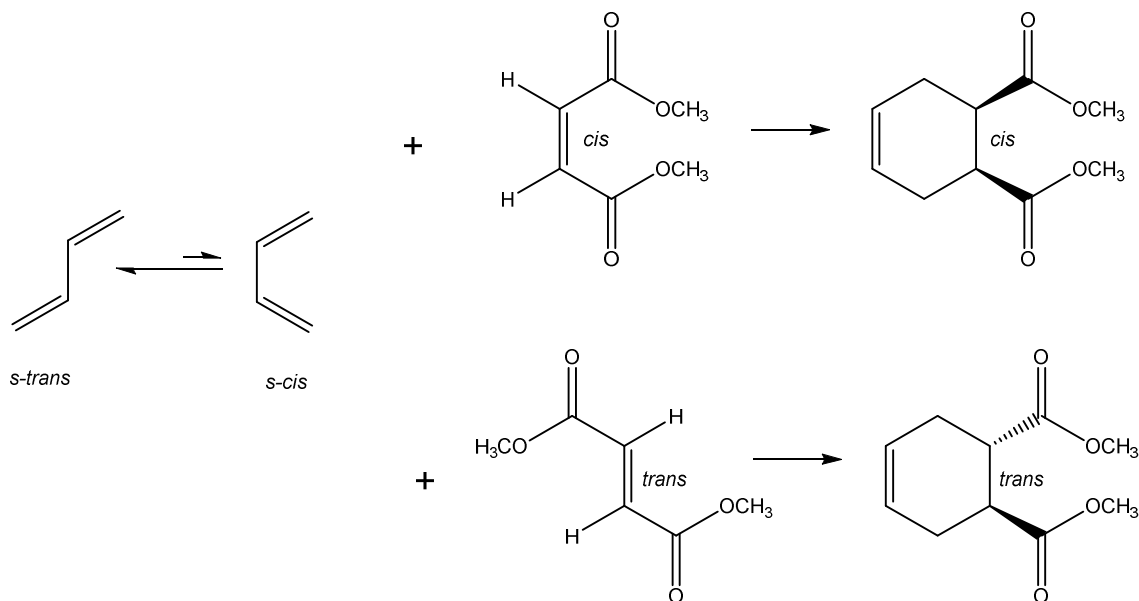


Esquema 9: Esquema de uma cicloadição demonstrando a formação de novas ligações  $\pi$  e o rearranjo das ligações  $\pi$

Normalmente, este tipo de reações pode ser executado em condições suaves por aquecimento dos dois componentes e é favorecido pela presença de um grupo atrador de elétrons no dienófilo e de um grupo dador de elétrons no dieno. Adicionalmente pode-se referir que:

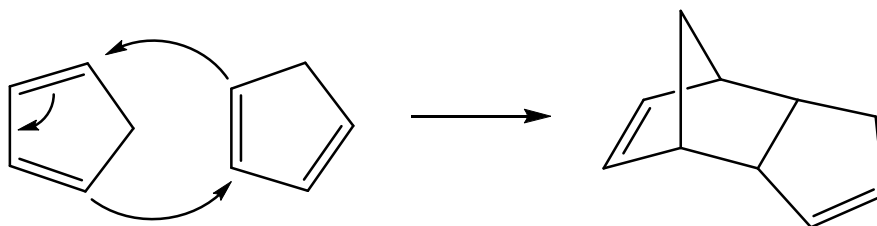
- Quando um dieno não simétrico reage com um dienófilo também não simétrico, dois adutos regioisómeros podem formar-se dependendo da orientação dos substituintes no aduto (esquema 10). O dieno conjugado deverá ter ou adotar a conformação *S-cis* (*sin*-planar) para que esta reação ocorra, situação perfeitamente viável ao considerar que a barreira energética de isomerização conformacional é relativamente pequena (aproximadamente 4,3-5,5 Kcal.mol<sup>-1</sup>) em comparação com ganho energético que supõe a formação dos adutos.<sup>36</sup>

- As reações de Diels-Alder são adições *sin* ocorrendo com a retenção da configuração (*cis/trans*) do dienófilo no produto. (Esquema 10).



Esquema 10: Exemplos de retenção da configuração do dienófilo no aduto final e dieno em conformação *s-cis*

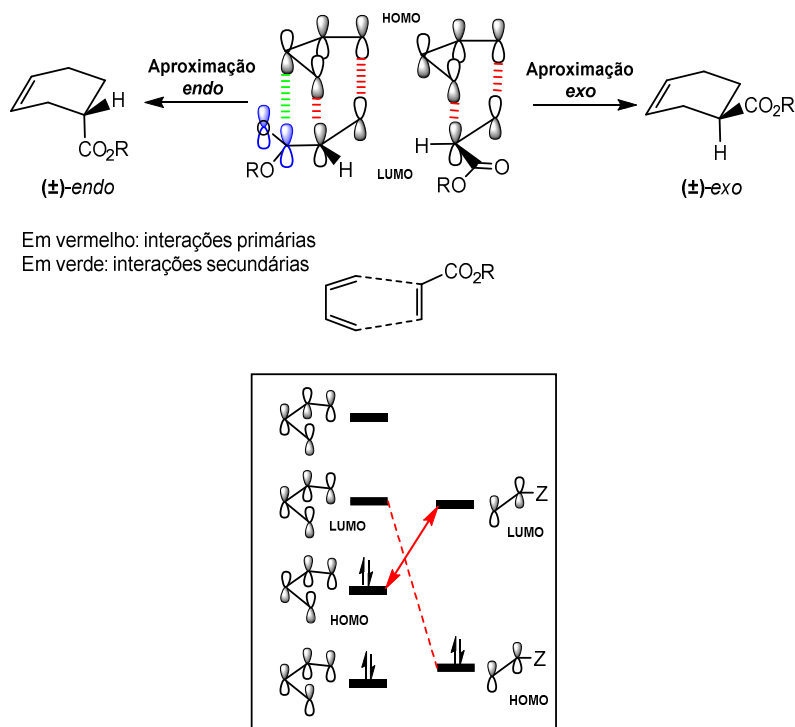
- Em dienos cíclicos, as insaturações são mantidas na conformação *s-cis* e por isso este tipo de compostos são muito reativos em cicloadições. O ciclopentadieno, por exemplo, é tão reativo que, à temperatura ambiente, sofre lentamente uma reação de Diels-Alder originando dímeros – dicitriclopentadieno (Esquema 11). Neste caso uma destilação simples promove a obtenção do ciclopentadieno na forma monomérica.



Esquema 11: Esquema de cicloadição entre duas unidades de CPD

- A estereoquímica relativa dos substituintes nos produtos da cicloadição é fixada através de duas aproximações possíveis, denominadas de **endo** e **exo** (Esquema 12). O ataque do modo *endo* ocorre quando, no arranjo espacial, na aproximação entre dieno e dienófilo sucedem interações secundárias de tipo  $\pi$ -

$\pi$  entre o grupo atrador de elétrons do dienófilo e o sistema  $\pi$  do dieno,<sup>37</sup> enquanto no modo de ataque *exo* o grupo ligado ao dienófilo situa-se o mais longe possível do sistema  $\pi$  do dieno.



Esquema 12: Esquema representativo da estereoquímica *endo/exo* em reações de Diels-Alder

- O modo de adição *exo* é preferível quando os substituintes ligados aos sistemas  $\pi$  (por exemplo ao dienófilo) são volumosos os quais exercem maior interação estereoquímica repulsiva que no caso da aproximação *endo*; No entanto, o aduto *endo* é usualmente o produto maioritário, quando o efeito da estabilização secundária de interações orbitais no estado de transição supera às repulsões estereoquímicas entre os substituintes.<sup>38</sup> A preferência *endo* é conhecida por regra de Alder.

- A natureza dos grupos substituintes no dieno/dienófilo, presença de catalisadores (ácidos de Bronsted e/ou ácidos de Lewis), a temperatura, pressão, tipo de solvente, também pode influenciar na estereosseletividade *endo/exo* das reações de Diels-Alder.<sup>38</sup>

- A diastereosseletividade *endo-exo* é afetada por catalisadores, p. ex. ácidos de Lewis, e a razão da existência de dois estereoisômeros pode ser

explicada com base na teoria dos orbitais moleculares de fronteira (FMO).<sup>39</sup> A energia das *HOMO* pode ser estimada a partir do potencial de ionização, enquanto a energia das *LUMO* pode ser estimada a partir da afinidade electrónica.<sup>40</sup> De acordo com essa teoria, e tendo em conta apenas as orbitais de fronteira como fatores determinantes da reatividade dieno-dienófilo, podem surgir três situações diferentes:

a) Reação de Diels-Alder de tipo normal, correspondente aos casos em que a diferença de energia  $HOMO_{dieneo}-LUMO_{dienofilo}$  é menor que a diferença de energia entre  $HOMO_{dienofilo}-LUMO_{dieneo}$ .

b) Reação de Diels-Alder de tipo neutro, quando as diferenças de energia dos pares *HOMO-LUMO* são da mesma ordem de grandeza, caso em que ambas têm que ser consideradas na análise da reatividade.

c) Reação de Diels-Alder de tipo inverso, quando é caracterizada por ser a diferença de energia entre o  $HOMO_{dienofilo}-LUMO_{dieneo}$  a influenciar a reatividade.<sup>41</sup>

Esses três casos encontram-se resumidos no diagrama de energias que se segue.

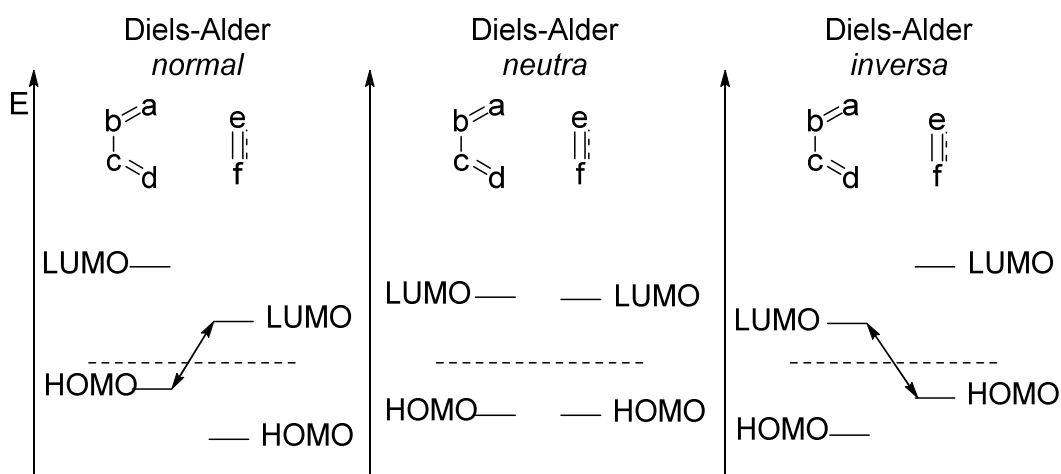


Figura 10: Diagrama de energias *HOMO-LUMO* na reações de Diels-Alder

A combinação de orbitais de fronteira que contenham dois elétrons em cada orbital resulta em um aumento de energia potencial. Por isso, a

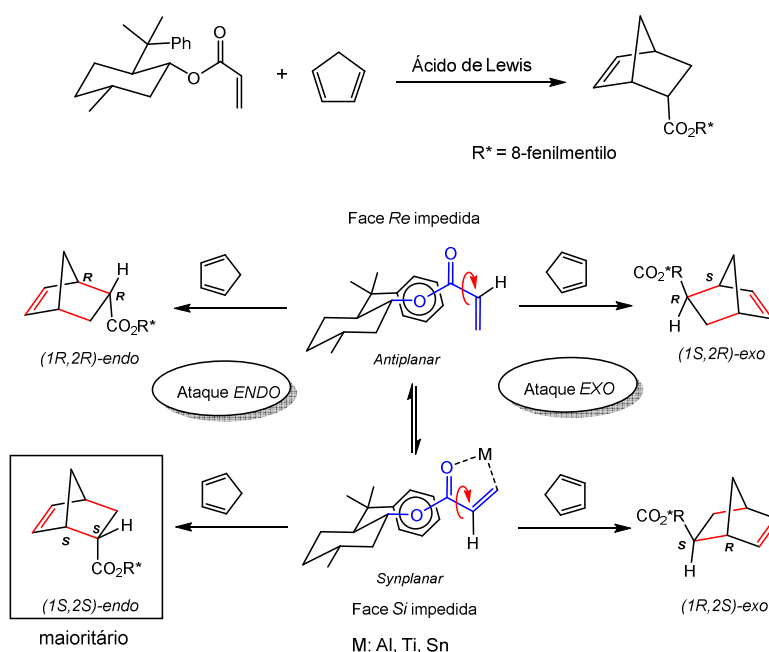
diminuição de energia potencial pela combinação *HOMO* + *LUMO* tem que ser superior ao aumento mencionado para que o produto tenha menor energia que os materiais de partida. É essencial, portanto, que a diferença de energia entre *HOMO* e *LUMO* seja relativamente pequena. Porém, não é fácil quantificar essa diferença energética e não é possível dizer com certeza a partir de qual valor de diferença entre *HOMO* e *LUMO* vai ocorrer reação. No entanto, quando uma molécula possui substituintes em conjugação (p. ex. Ph) a energia da *HOMO* aumenta e a energia da *LUMO* diminui, dando origem consequentemente, à aproximação das orbitais de fronteira. Quando uma molécula possui substituintes doadores de elétrons (p. ex. NH<sub>2</sub>) ocorre o aumento de ambas as energias das orbitais de fronteira. Consequentemente os substituintes atraidores de elétrons baixam ambas as energias das orbitais de fronteira.<sup>39,42</sup>

Neste contexto, a presença de ácidos de Lewis deverá promover mais facilmente a formação de complexos intermediários (dienófilo-metal), o que provocará uma maior diminuição da energia do *LUMO* do dienófilo com grupos eletrodeficientes e um aumento dos correspondentes coeficientes orbitálicos dos átomos do dienófilo, que intervêm no favorecimento das interações primárias e secundárias na reação de Diels-Alder resultando em melhores rendimentos químicos. Por outro lado, a formação destes complexos intermediários favorecem, normalmente, a presença preferencial da correspondente conformação *S-cis*, relativamente ao dienófilo, o que se reflete na diminuição de produtos secundários e aumento da diastereosseletividade.<sup>43</sup>

Outro fator a ter em consideração, é o uso de grupos quirais (auxiliares quirais e/ou catalisadores quirais) que podem ser úteis na preparação diastereosseletiva de adutos com base no favorecimento do ataque supra-supra coplanar por uma das faces do dienófilo devido à diferenciação diastereotópica das faces do dienófilo (*Re* ou *Si*).<sup>44</sup>

No esquema 13 é apresentado um exemplo,<sup>40a</sup> que diz respeito à reação de Diels-Alder entre o acrilato de (-)-8-fenilmentilo e o ciclopentadieno na presença de diferentes ácidos de Lewis. A utilização do ciclopentadieno elimina o problema da isomerização do dieno favorecendo o rendimento químico. A

presença de ácidos de Lewis favorece, muito provavelmente, a presença preferencial da conformação *S-sin* (ou *sin-planar*) relativamente ao dienófilo, pela formação do correspondente complexo intermediário, induzindo à formação do aduto  $(1S,2S)$ -*endo* maioritário. Neste caso, a influência das interações secundárias pela face *Si* menos impedida do dienófilo será a responsável pela diastereosseletividade *endo*. Note-se que a face *re* do dienófilo encontra-se mais impedida pela presença do grupo fenilo o qual exerce elevada repulsão estereoquímica.



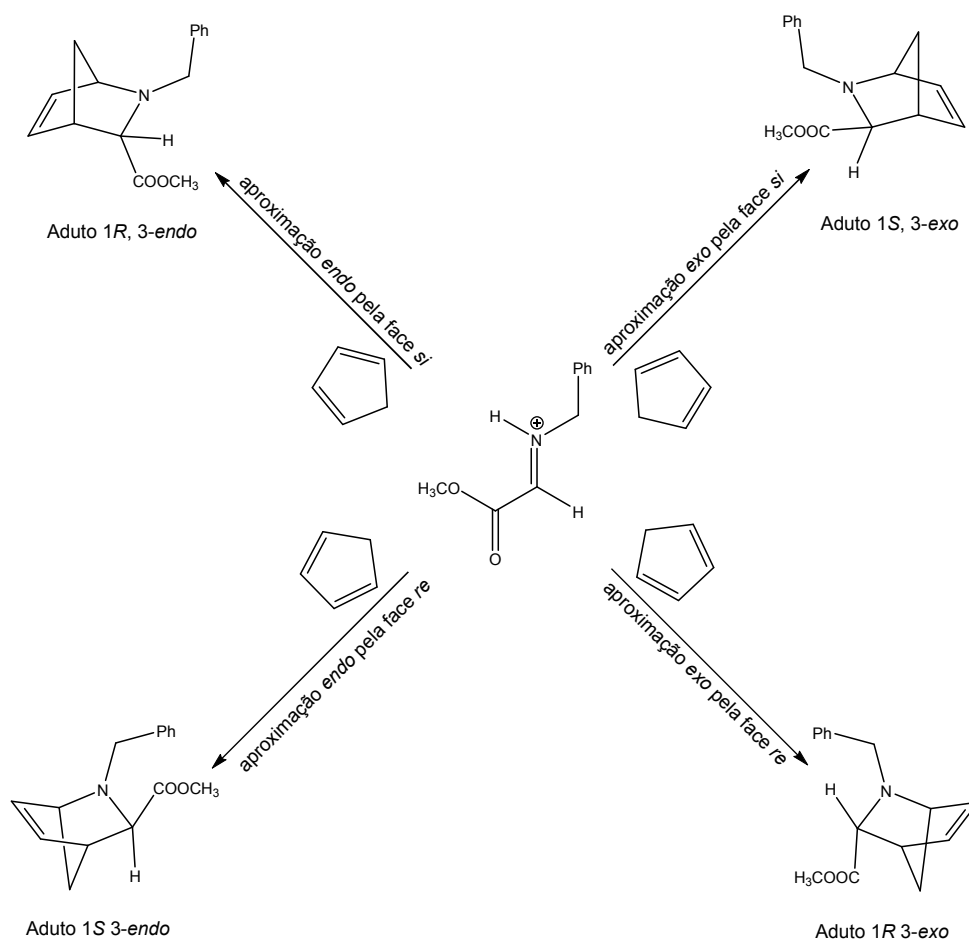
Esquema 13: Reação diastereosseletiva entre o acrilato de 8-fenilmentilo e ciclopentadieno na presença de ácidos de Lewis.

#### 1.4.1. Reações de Aza-Diels-Alder

A reação de aza-Diels-Alder é possivelmente a via sintética mais útil para a produção de sistemas azotados de anéis heterocíclicos e, devido à sua natureza específica, foi considerada uma boa metodologia para a síntese de vários fármacos, produtos naturais, péptidos biologicamente ativos e catalisadores quirais.<sup>27</sup> Os derivados 2-aza-biciclo-[2.2.1]hept-5-enos<sup>1</sup> atraíram considerável atenção, não só como precursores sintéticos quirais de diversos compostos orgânicos com potencial atividade biológica de alguns dos seus

estereoisómeros, mas também pelo seu potencial uso como precursores de complexos quirais como catalisadores quirais.

Neste trabalho, os cicloadutos foram preparados por reação de aza-Diels-Alder entre o ciclopentadieno e iminas protonadas de glicoxilatos, a baixas temperaturas, conforme descrito na literatura.<sup>42,45,46</sup> Uma das famílias de aductos *exo* e *endo* sintetizados, *N*-benzil-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboxilato de metilo (**2a** e **3a**, respetivamente), apresenta-se na forma de racemato formado por dois pares de enantiómeros (um par *exo* e um par *endo*). Este facto é explicado pelo número de possibilidades de aproximação entre o dieno (ciclopentadieno) e o dienófilo (imina). Neste caso, e tomando como referência o grupo éster, o dieno pode aproximar-se de maneira *endo* e *exo*, para além do ataque pelo dieno poder ocorrer indistintamente pela face *si* ou *re* do dienófilo (Esquema 14)

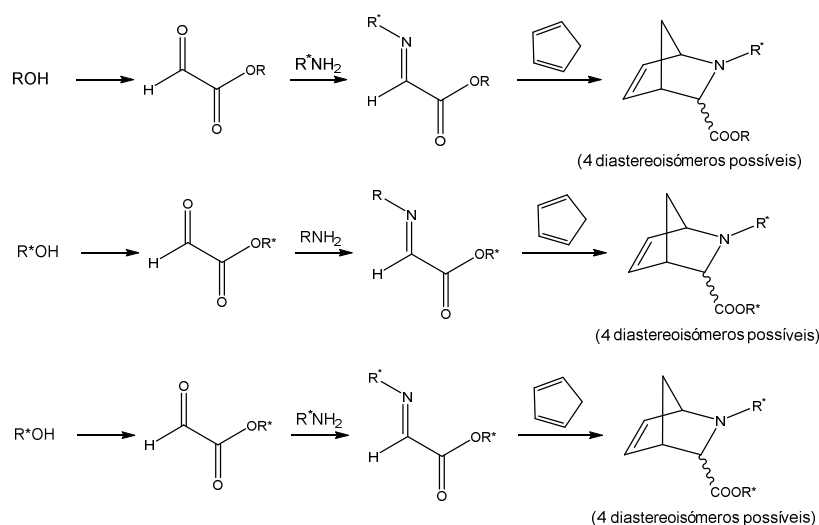


Esquema 14: Possíveis aproximações (*endo/exo/re/si*) entre o ciclopentadieno e o azadienófilo.

O uso de racematos, como precursores, é prático, em termos sintéticos, uma vez que permite a exploração de novas reações sem a necessidade da exaustiva resolução dos enantiômeros ou a utilização de metodologias de síntese assimétrica. Porém, como referido anteriormente, a pureza enantiomérica de um composto pode ser um fator determinante na sua atividade biológica.

### a) Síntese assimétrica em reações de aza-Diels-Alder

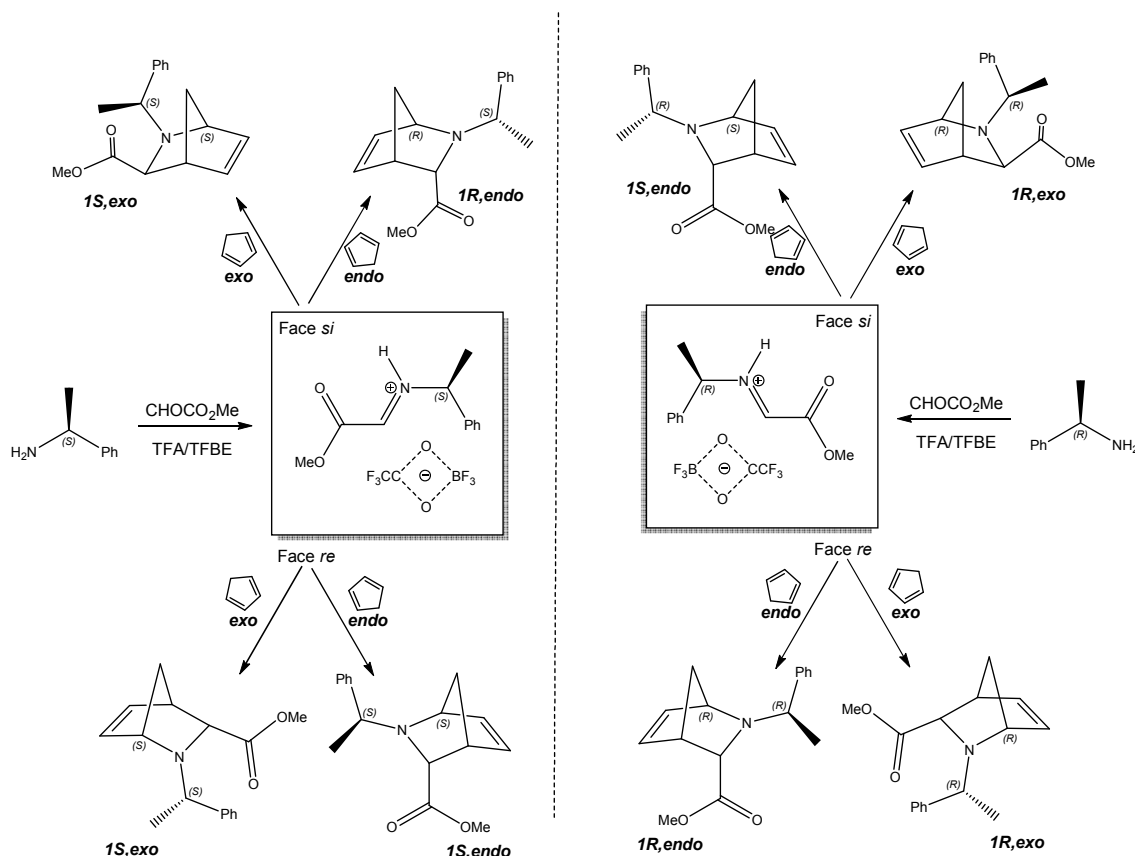
Relativamente à síntese enantiosseletiva de cicloadutos do tipo 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enos, através de reações de aza-Diels-Alder entre ciclopentadieno e iminas de glicilatos, estão descritas na literatura metodologias eficientes que consistem na utilização de iminas funcionalizadas com substituintes quirais, os quais são introduzidos a partir de aminas quirais (. feniletilaminas) ou álcoois quirais (derivados do ciclo-hexanol).<sup>2,27,45-47</sup> Glicilatos não quirais podem reagir com aminas quirais permitindo, neste caso, a introdução de quiralidade no azoto. Alternativamente a partir dos álcoois quirais preparam-se os correspondentes glicilatos quirais que reagem com aminas para obter as correspondentes iminas. Também está descrita a possibilidade de introdução quiral quer na parte do glicilato quer na parte da amina. (Esquema 15). A proporção dos diastereoisómeros (indução assimétrica) dependerá em grande medida da eficácia do auxiliar quiral usado.



Esquema 15: Reações de aza-Diels-Alder assimétricas utilizando iminas quirais



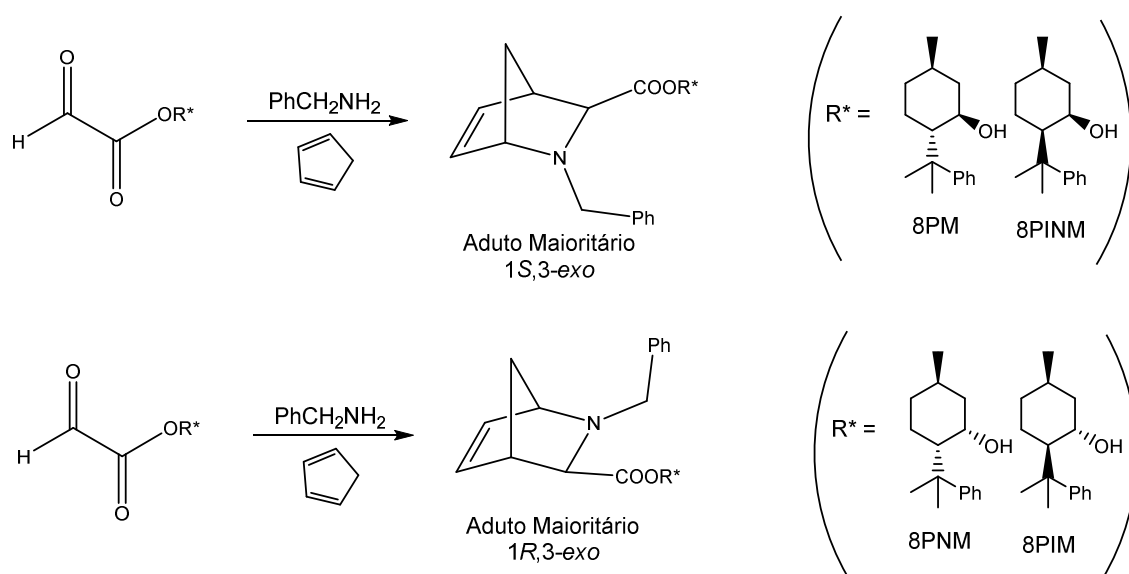
No início da década de 1990, Stella e os seus colaboradores<sup>40b, 46</sup> descreveram uma via sintética para a obtenção de azabicícos que envolve a reação de aza-Diels-Alder entre feniletiliminas de glicilatos e o ciclopentadieno, tendo como resultado a formação de cicloadutos com elevados rendimentos e elevada diastereosseletividade. Em um destes trabalhos (esquema 16),<sup>40b</sup> Stella e os seus colaboradores descrevem os resultados da reação de aza-Diels-Alder entre as feniletiliminas do glicilato de metilo e ciclopentadieno. Quanto mais baixa é a temperatura maior a diastereosseletividade no que diz respeito à formação dos compostos *exo* (98:2 *exo/endo*, a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , e 87:13, a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). O que sugere um ataque preferencial do ciclopentadieno pela face *si* do dienófilo, no caso da (*R*)-feniletilimina do glicilato de metilo para obter o aduto maioritário (**1*R*,3*exo***) ou pela face *re*, com obtenção do aduto maioritário (**1*S*,3*exo***), no caso da (*S*)-feniletilimina do glicilato de metilo.



Esquema 16: Reação de aza-Diels-Alder descrita por Stella e colaboradores entre (*R*)- ou (*S*)- feniletiliminas do glicilato de metilo e ciclopentadieno.

As iminas não ativadas, por protonação ou pela presença de ácidos de Lewis, são normalmente pouco reativas como dienófilos, salvo em alguns casos particulares de cicloadições intramoleculares<sup>41</sup> ou a utilização de iminas reativas como por exemplo, azirinas tensionadas.<sup>1</sup> Por essa razão é conveniente a utilização de iminas ativadas sob a forma de sais de imínio em reações de aza-Diels-Alder.<sup>41</sup>

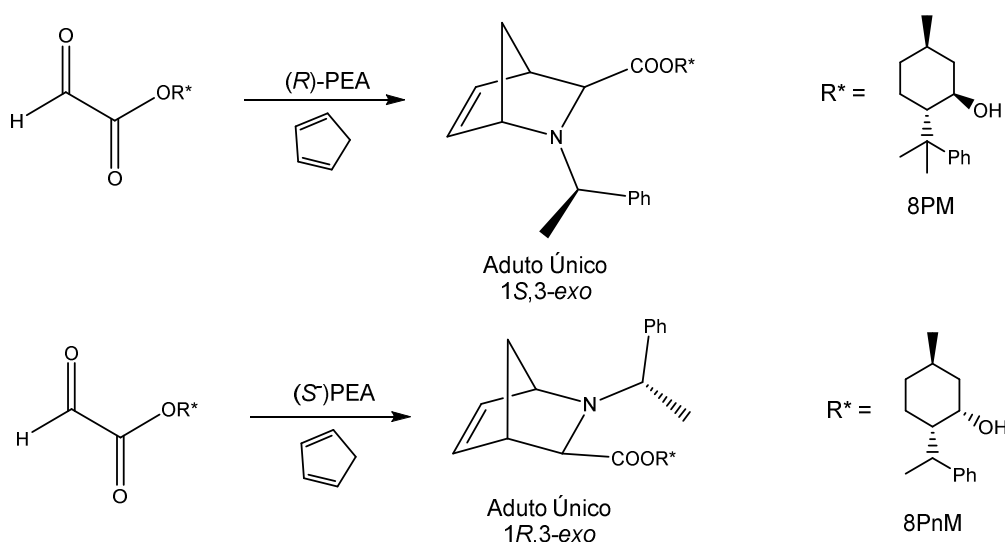
O nosso grupo de investigação tem vindo a publicar diferentes abordagens sintéticas que visam a obtenção de aza-bibiclos. Em particular, os glioxilatos dos quatro isómeros opticamente puros do (5*R*)-8-fenilmentol [(-)-8-fenilmentol, (-)-8-fenilneomentol, (+)-8-fenilneomentol e (+)-8-fenilisomentol] foram usados na preparação das correspondentes *N*-benziliminas quirais as quais, por reação com ciclopentadieno, nas mesmas condições descritas por Stella, permitiram isolar adutos *exo*, maioritários e opticamente puros, com excelentes diastereosseletividades e com a determinação das correspondentes configurações absolutas desses cicloadutos maioritários.<sup>48</sup> (Esquema 17)



Esquema 17: Reações de aza-Diels-Alder utilizando benziliminas quirais de glioxilatos dos isómeros do 8-fenilmentol.

Posteriormente, foi ensaiada a utilização em simultâneo de dois auxiliares quirais presentes no dienófilo, sob a forma de sais de imínio da (*R*)-

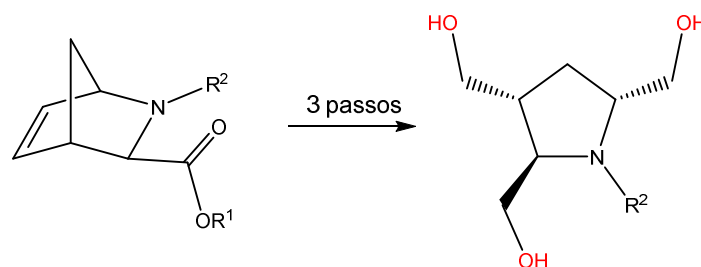
ou (*S*)-feniletilimina dos glicilatos quirais de (-)-8-fenilmentilo ou (+)-8-fenilneomentilo, na reação de cicloadição com ciclopentadieno. É de destacar que quando se combinam os grupos 8-fenilmentilo (**8PM**) e a (*R*)-PEA como auxiliares quirais presentes no dienófilo imínico, a reação de cicloadição com ciclopentadieno origina apenas um único cicloaduto, de configuração **1*S*,*exo***; por outro lado, a combinação 8-fenilneomentilo (**8PnM**) e (*S*)-PEA origina o correspondente aduto único reverso (**1*R*,*exo***). A excelente estereosseletividade conseguida, mediante o efeito combinado dos correspondentes auxiliares quirais, permitiu a obtenção dos dois adutos do 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno como valiosos precursores sintéticos enantiomericamente puros.<sup>2</sup> (Esquema 18).



Esquema 18: Reações de aza-Diels-Alder utilizando feniletiliminas quirais de glicilatos dos isômeros do 8-fenilmentol.

## 1.5. Poli-hidrometilpirrolidinas derivadas de azabicyclos como precursores de aza-açúcares.

Nos últimos anos, o nosso grupo de pesquisa dedicou-se à síntese de aza-açúcares pirrolidínicos derivados de azabicyclos.<sup>1,27</sup> Desde a preparação dos adutos até a correta funcionalização da estrutura, diferentes abordagens foram empregues com esta finalidade.



Esquema 19: Exemplificação do biciclo e do aza-açúcar ( $R^1$  = Me, 8PM ou 8PnM;  $R^2$  = benzil, (*R*)-feniletil ou (*S*)-feniletil)

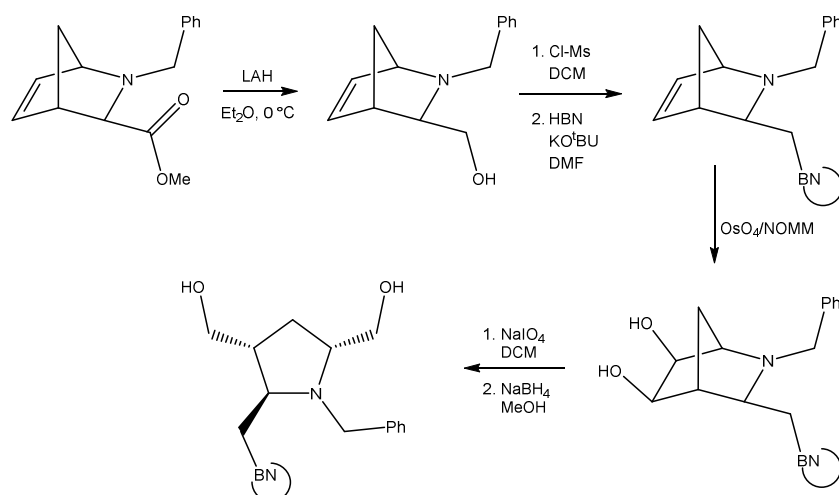
As abordagens sintéticas exploradas na última década envolvem técnicas variadas na obtenção dos biciclos, rotas variadas na funcionalização destas estruturas e também diferentes aproximações para a condensação de bases heterocíclicas azotadas.

Na obtenção dos azabiciclos, foram obtidos resultados notáveis e o procedimento de cicloadição foi sistematizado e aprimorado resultando no que hoje representa uma técnica bem estabelecida. Nesta secção, relatam-se os avanços e os resultados obtidos, pelo nosso grupo de investigação na área da síntese de aza-açúcares e o uso dessas estruturas na obtenção de azanucleósidos.

Os referidos biciclos são facilmente obtidos através da cicloadição do ciclopentadieno à iminas protonadas de glioxilatos. E, duas famílias de adutos foram sintetizadas.

Os primeiros estudos envolveram a reação entre a benzilimina do glioxilato de metilo e o CPD<sup>27</sup> e, duas rotas sintéticas foram exploradas a fim de garantir a funcionalização destes compostos.

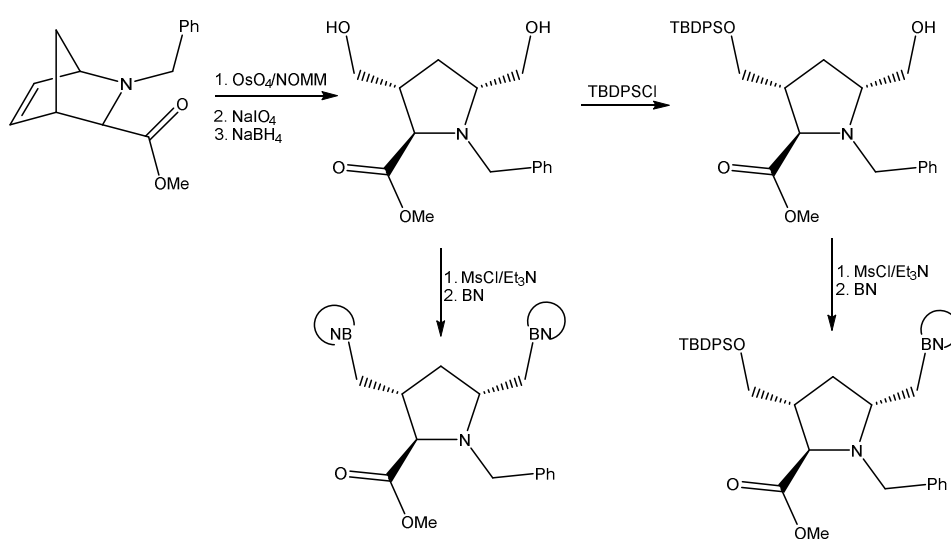
Na primeira delas, esquema 20, o grupo éster do aduto *exo* maioritário foi imediatamente reduzido, dando origens a aminoálcoois bicíclicos *N*-protegidos que foram condensados a bases heterocíclicas azotadas para, posteriormente e, após di-hidroxilação seguida de cisão oxidativa da ligação C5-C6, com redução do dialdeído intermediário, fornecerem homoazanucleósidos substituídos na posição C2.<sup>27,49,50</sup>



Esquema 20: Funcionalização em C2 (adaptado de Aguiar, 2007)

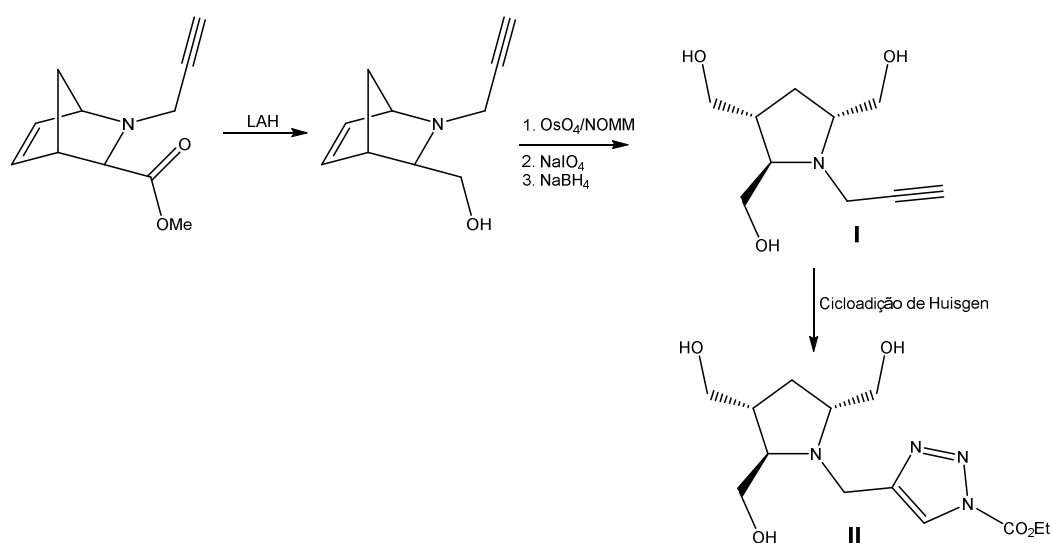
Entretanto, a baixa estabilidade do aminoálcool sintetizado<sup>50</sup> demonstrou ser um entrave para obtenção de azanucleósidos. Facto que motivou explorar vias alternativas para a funcionalização dessa estrutura.

Dessa maneira, e a partir dos adutos *exo* racémicos, procedeu-se a di-hidroilação, cisão oxidativa e redução, gerando dióis pirrolidínicos (esquema 21), que foram funcionalizados na posição C3 e C5, de forma a promover a síntese de azanucleósidos e derivados triazólicos.<sup>5,51</sup>



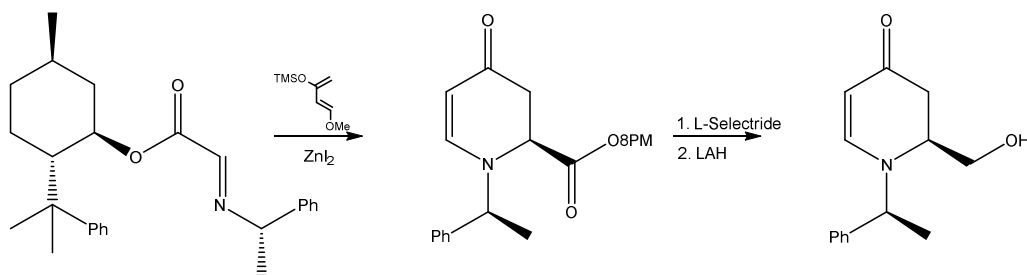
Esquema 21: Funcionalização em C3 e C5, (adaptado de Ferreira da Costa, 2010).

Posteriormente, para a obtenção de uma segunda família de adutos, procedeu-se a cicloadição entre a propargilimina do glioxilato de metilo e o CPD e, novamente a funcionalização do aduto *exo* maioritário. Seguindo os mesmos procedimentos já descritos para a funcionalização dos adutos derivados da benzilamina, foi possível obter derivados triazólicos (II) desta nova família bem como *N*-propargil-pirrolidinas poli-hidroximetiladas (I).<sup>52</sup> (esquema 22)



Esquema 22: Obtenção de derivados triazólicos (adaptado de Gonçalves, 2008)

Mais recentemente, em ensaios envolvendo as iminas dotadas de dois auxiliares quirais<sup>2</sup>, e através de cicloadição com o dieno de Danishefsky (*trans*-1-Metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno), foi possível obter derivados do ácido 4-oxo-pipecólico nas suas formas enantiomericamente puras.<sup>3</sup> (Esquema 23)



Esquema 23: Obtenção de derivados do ácido pipecólico (adaptado de García-Mera, 2013)

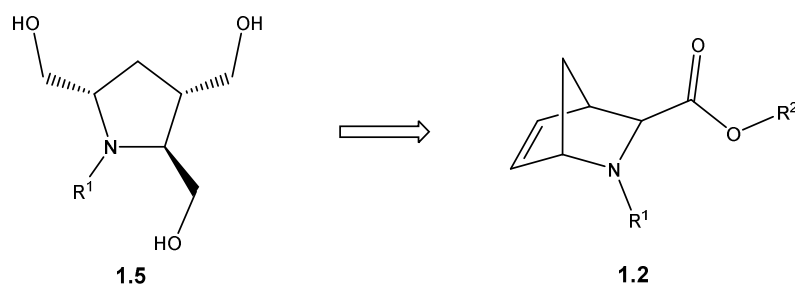
De posse de todos os resultados até aqui expostos, ficam patententes os avanços alcançados na síntese dos adutos racêmicos e de seus derivados azanucleosídicos, entretanto, tratando-se de estruturas poli-hidroxiladas, ainda havia a necessidade de estudar vias alternativas de funcionalização, bem como a aplicação destas vias à funcionalização dos adutos enantiomericamente puros (*1S,3exo*) e (*1R-3-exo*).

Assim, visando a complementação dos trabalhos, até aqui realizados em nosso grupo de investigação, decidiu-se estudar essas vias, de forma a estabelecer uma metodologia de funcionalização sólida, reprodutível e de fácil execução, que possa vir a ser empregue no futuro, na construção de azanucleósidos.

## 1.6. Objetivos e Plano de Trabalhos

O plano de trabalho, descrito a seguir, perfaz o planejamento sintético visando dois objetivos principais: a síntese de aza-açúcares pirrolidínicos e o aproveitamento sintético desses derivados no estudo das vias de funcionalização seletiva das estruturas poli-hidroxiladas, como precursores de azanucleósidos.

Neste contexto, uma vez obtidas as 2,3,5-tris(hidroximetil)pirrolidinas *N*-protegidas pretendidas, a partir de 2-azabicyclos[2.2.1]hept-5-en-3-carboxilatos, a aplicação de metodologias de proteção/desproteção ortogonais, garante um único sítio passível de funcionalização e a condensação de uma base azotada heterocíclica.



Esquema 24: Representação das pirrolidinas (**1.5**) e respectivos precursores bicíclicos (**1.2**). R<sup>1</sup> = benzilo, (*R*)-feniletilo ou (*S*)-feniletilo. R<sup>2</sup> = Me, 8PM ou 8PnM.

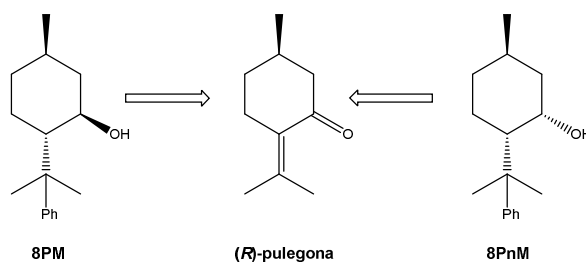
Os azabicíclicos citados são adutos obtidos através reações de ciclo adição do tipo aza-Diels-Alder entre diferentes iminas de glioxilatos e o ciclopentadieno, seguindo uma metodologia bem estabelecida pelo nosso grupo de pesquisa.<sup>2,45</sup>



### 1.6.1. Síntese dos Adutos (1.2a, 1.2b e 1.2c)

#### a) Síntese dos Auxiliares Quirais

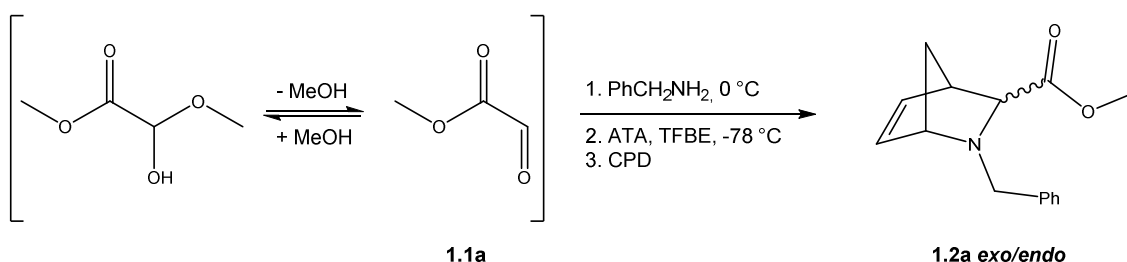
Para a preparação dos adutos *exo* opticamente puros (**1.2b** e **1.2c**), é necessário primeiro preparar os álcoois **8PM** e **8PnM**, a partir da (*R*)-pulegona (esquema 25). Estes atuarão como auxiliares quirais nas cicloadições, induzindo a síntese enantiosseletiva dos adutos citados.<sup>53</sup>



Esquema 25: Ilustração da obtenção dos auxiliares quirais.

#### b) Cicloadições

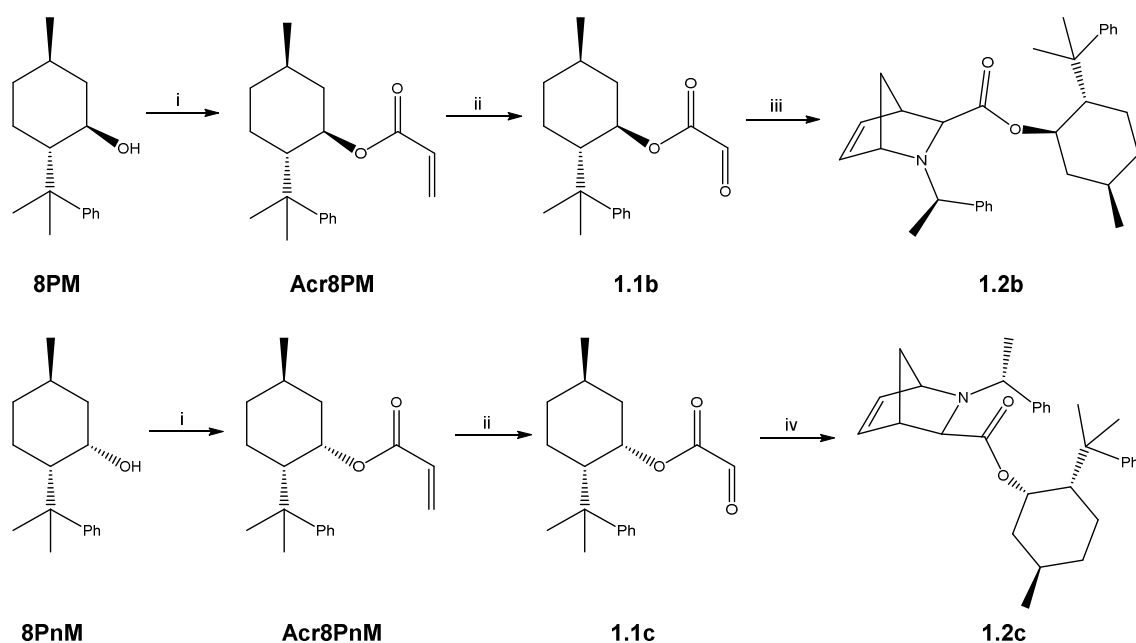
A síntese do aduto *exo* racémico (**1.2a**) é possível gerando, *in situ*, a imina do glioilato de metilo, obtida por reação do 2-hidroxi-2-metoxietanoato de metilo comercial (**1.1a** – hemiacetal do glioilato de metilo) com a benzilamina, e adicionando ciclopentadieno na presença de reagentes ácidos (ATA e TFBE) a baixas temperaturas. (Esquema 26)



Esquema 26: Representação da obtenção dos adutos **2.2a**.

Já os dienófilos utilizados nas sínteses dos adutos oticamente puros, **1.2b** e **1.2c**, são as feniletiliminas dos glioilatos de (-)-8-fenilmentilo (**1.1b**) e de (+)-8-fenilneomentilo (**1.1c**), obtidos facilmente a partir dos respectivos

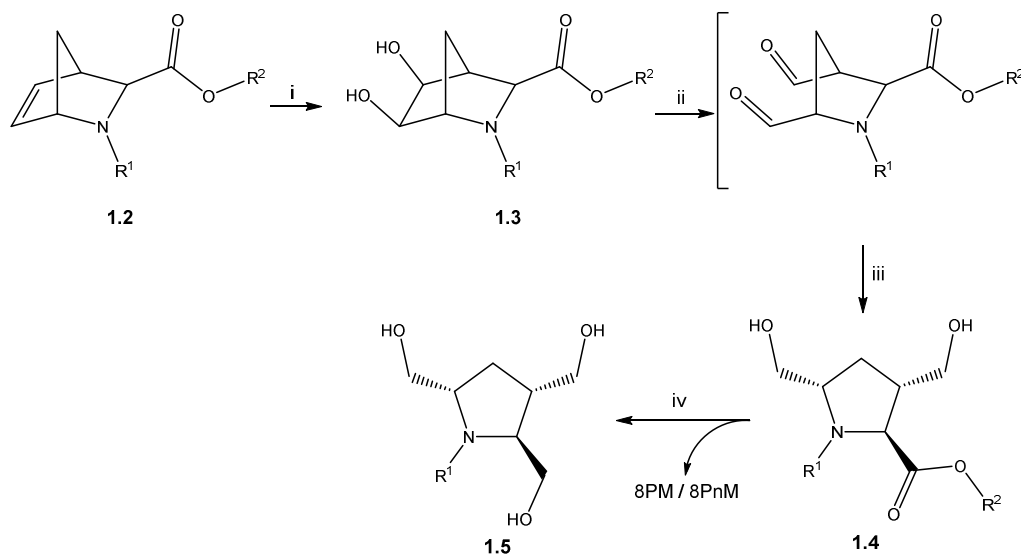
álcoois, por transformação destes nos correspondentes acrilatos (i) seguida de cisão oxidativa (ii). A reação do glioxilato **1.1b** com a (1*R*)-feniletilamina e ciclopentadieno, nas mesmas condições reacionais descritas para o aduto **1.2a** (iii – esquema 27), permite obter um único aduto enantiomericamente puro, o (1*S*,3-*exo*)-*N*-[(1*R*)-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-fenil-1-metiletil)ciclo-hexilo (**1.2b**). Da mesma forma, a reação do glioxilato **1.1c** com a (1*S*)-feniletilamina e o ciclopentadieno (iv – esquema 27) gera o aduto único (1*R*,3-*exo*)-*N*-[(1*S*)-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboxilato de (1*S*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-fenil-1-metiletil)ciclo-hexilo (**1.2c**).



Esquema 27: Representação da síntese dos glioxilatos **1.1b** e **1.1c** e da obtenção dos adutos **1.2b** e **1.2c**.

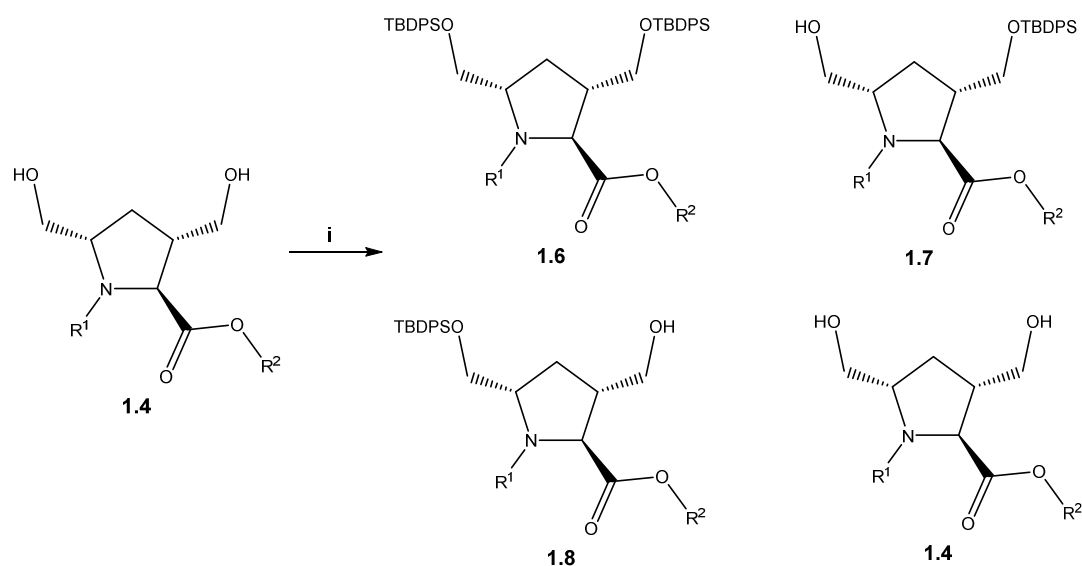
### 1.6.2. Obtenção dos aza-açúcares (1.5a, 1.5b e 1.5c)

A partir dos azabicyclicos **1.2**, a di-hidroxilação vicinal (i) seguida de cisão oxidativa da ligação C5-C6 (ii) e redução dos intermediários dialdeídos (iii) leva a obtenção das 3,5-bis(hidroximetil)pirrolidinas (**1.4**) que, após redução, e dependendo do caso, recuperação do álcool quiral, geram os aza-açúcares (**1.5**) pretendidos. (Esquema 28)

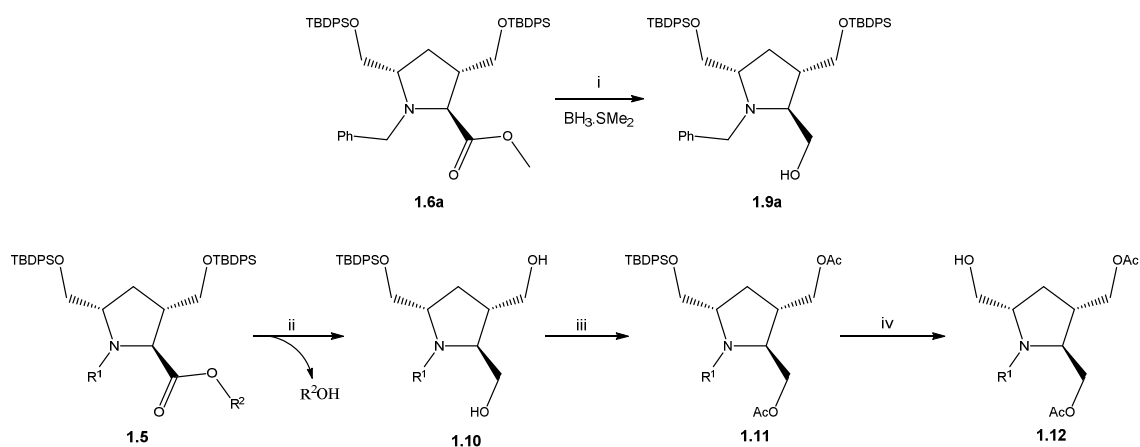


### 1.6.3. Preparação dos derivados mono-hidroxilados

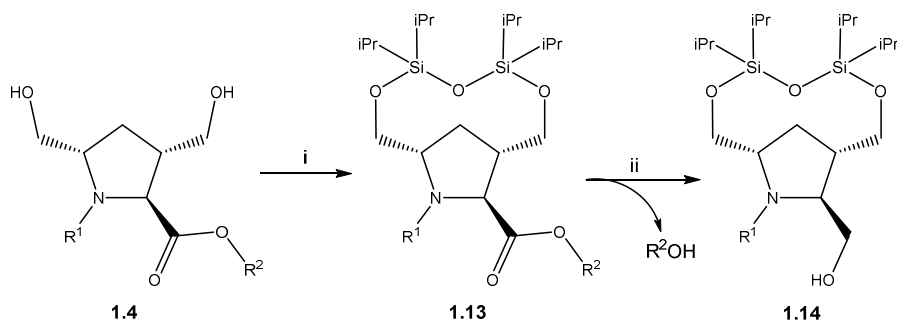
Os primeiros derivados pirrolidínicos monofuncionalizados (**1.7b** e **1.7c**) são obtidos fazendo-se reagir os dióis **1.4b** e **1.4c** com o uso de quantidades equimolares de um agente protetor adequado (i). Obtendo-se pirrolidinas bis-*O*-protegidas (**1.6**) e mono-*O*-protegidas (**1.7** e **1.8**), com recuperação de parte dos substratos iniciais.<sup>51,54</sup> (Esquema 29)



O aproveitamento dos derivados dissililados, via redução do grupo éster (i-ii) permite - no caso dos derivados **1.5b** e **1.5c** - a recuperação dos auxiliares quirais ao mesmo tempo que amplia o escopo sintético, uma vez que promove a remoção de um dos grupos protetores da molécula. Desta forma, um segundo ensaio de proteção (iii) e posterior desproteção ortogonal do grupo silano remanescente (iv) gera novos compostos mono-hidroxilados na posição C5. (esquema 30)



Por outro lado, o aproveitamento dos derivados **1.4** em novos ensaios, com o uso de um outro agente protetor<sup>55</sup> (i), permite a uniformização do método de funcionalização da posição 2. (esquema 31)



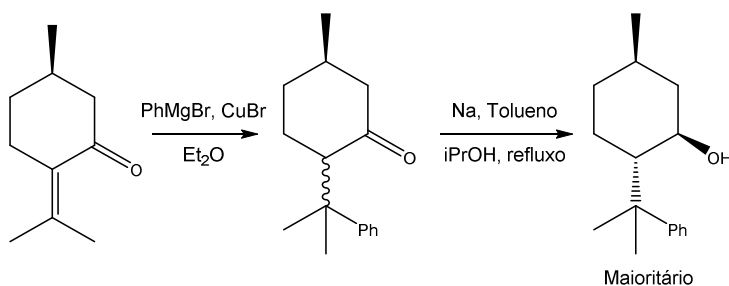
## 1.7. Discussão de Resultados

### 1.7.1. Síntese dos adutos 1.2

#### a) Síntese dos Auxiliares Quirais

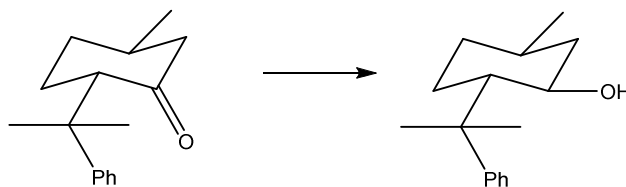
Utilizou-se um método descrito na literatura e otimizado no nosso grupo de investigação<sup>53</sup> e que consiste na utilização da (*R*)-pulegona comercial como composto de partida.

A obtenção do (-)-8-fenilmentol (**8PM**) resume-se pela equação química:



Esquema 32: Síntese do **8PM**, a partir da (*R*)-pulegona

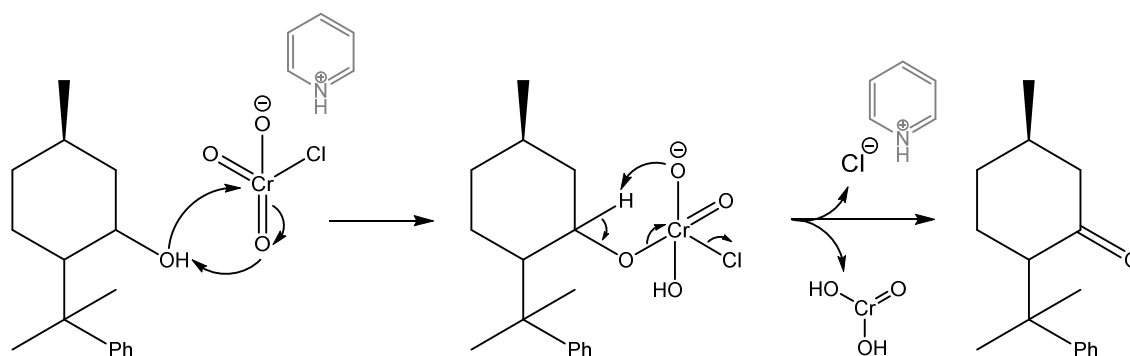
A obtenção das 8-fenilmentonas consegue-se por reação de Grignard conjugada entre a (*R*)-pulegona (carbonilo  $\alpha$ - $\beta$ -insaturado) e bromofenilmagnésio, gerado *in situ* a partir de magnésio metálico e bromobenzeno em éter etílico anidro. A presença de um sal de cobre (I) promove a adição conjugada do reagente de Grignard com ataque nucleófilo na posição 4 do sistema insaturado via intermediário organo-cuprato (adição de tipo Michael) gerando um enolato intermediário que, após protonação, gera um novo centro estereogénico. As mentonas formadas foram reduzidas na presença de uma suspensão de Na metálico em tolueno na presença de *i*PrOH em refluxo. O processo de redução monoelétrica do grupo carbonilo em condições térmicas garante a formação do (-)-8-fenilmentol como produto maioritário (controle termodinâmico) tendo em consideração que todos os substituintes no anel do ciclo-hexano ocupariam posições equatoriais. (Esquema 33)



Esquema 33: Representação dos confórmeros mais estáveis da 8-fenilmentona e do **8PM**.

Após isolar o auxiliar quiral sintetizado, uma mistura de 8-fenilmentóis minoritários é também conseguida. Estes foram reunidos e submetidos a ensaios de oxidação de forma a obter novamente a mistura de 8-fenilmentonas inicial. Para esse efeito, procedeu-se a oxidação mediada por PCC,<sup>56</sup> uma modificação do protocolo de Sarett.<sup>57</sup> O PCC é um sal, clorocromato de piridínio, e é usado para oxidações de álcoois primários e secundários a aldeídos e cetonas, respetivamente, raramente ocorrendo sobre-oxidação para ácidos carboxílicos. Comparativamente ao protocolo de Sarett, que faz uso do  $\text{CrO}_3$  e Py, os efeitos tóxicos são diminuídos e o tratamento dedicado ao sistema, ao fim da reação é muito facilitado, bastando para isso, uma filtração cuidadosa sobre celite/sílica para remover os subprodutos da oxidação.

Os eventos reacionais que decorrem neste tipo de reação podem ser explicados como ilustrado no esquema 34.



Esquema 34: Mecanismo da oxidação mediada por PCC

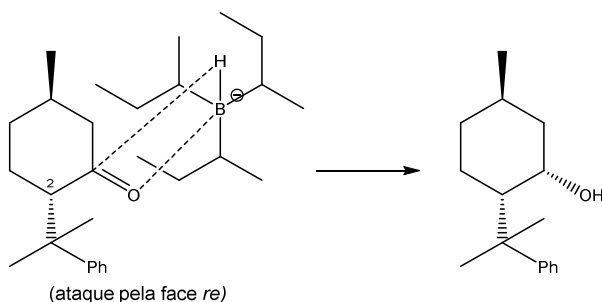
Do ataque ao anião clorocromato decorre a transferência do protão do grupo hidroxilo gerando um intermediário éster cromato. A posterior subtração

do próton ácido, num evento intramolecular, resulta na formação do carbonilo e eliminação (concomitante com a redução) do anião cromato.

O método resultou simples eficaz e as mentonas, foram isoladas com um rendimento de 90%.

Para a obtenção do segundo auxiliar quiral necessário, (+)-8-fenilneomentol, procedeu-se à redução do conjunto das mentonas com L-selectride.<sup>53,58</sup>

O L-selectride, tri-*sec*-butil(hidro)borato de lítio, é um borano redutor que demonstra alta seletividade estérica na redução de aldeídos e cetonas. E, no caso específico da redução das mentonas estudadas, a seletividade é decorrente da estereoquímica do substrato. Assim, a (2*S*,5*R*)-8-fenilmentona, é reduzida exclusivamente ao **8PnM**, por impedimento estérico provocado pelos substituintes ligados a C-8', conforme ilustrado no esquema 35.

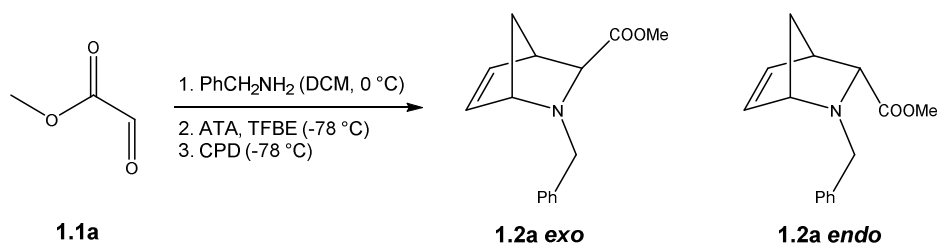


Esquema 35: Representação da redução com L-selectride

A redução foi efetivada com êxito e o auxiliar requerido, isolado com rendimentos de 30%. De referir que a presença da (2*R*,5*R*)-8-fenilmentona no meio reacional, promove a formação do outro isómero, (-)-8-fenilisoneomentol, que foi isolado, mas não utilizado neste trabalho.

## b) Cicloadições

Os adutos racêmicos **1.2a** (*exo*) foram preparados e purificados conforme descrito na literatura<sup>48</sup> e sua obtenção pode ser representada pela seguinte equação química:

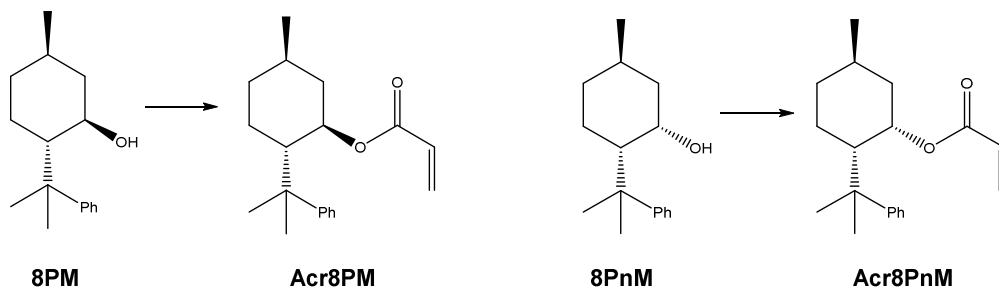


Esquema 36: Representação da cicloadição de aza-Diels-Alder. Obtenção dos cicloadutos **1.2a**.

Os diastereoisômeros *exo* e *endo* foram separados através de purificação cromatográfica em coluna de gel de sílica e ambos foram analisados por espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN, estando os dados em concordância com o descrito na literatura.<sup>48</sup> No presente trabalho apenas o aduto majoritário **1.2a *exo*** foi utilizado como precursor sintético nas etapas subsequentes.

Para a obtenção dos demais adutos previstos no plano de trabalhos, **1.2b** e **1.2c**, foi necessária a preparação dos glioxilatos precursores a partir dos auxiliares quirais anteriormente sintetizados.

Assim, seguindo a metodologia apontada na literatura, procedeu-se a esterificação do **8PM** e do **8PnM** com cloreto de acrilóilo para a obtenção dos respectivos acrilatos. A síntese destes compostos demonstrou-se rápida e eficaz, sendo possível isolar os produtos, **Acr8PM** e **Acr8PnM** com rendimentos de 90 e 95%, respectivamente.

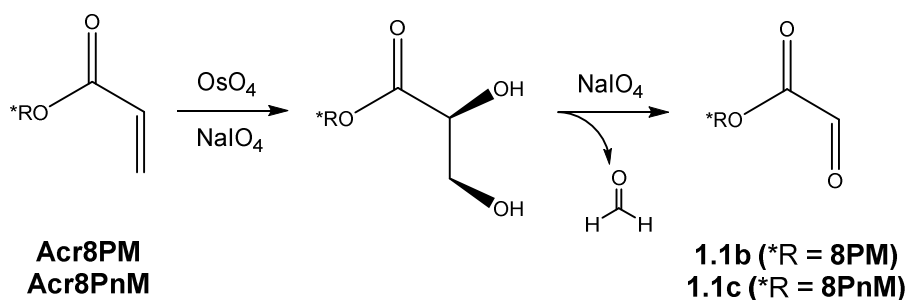


Esquema 37: Representação da síntese dos acrilatos (**Acr8PM** e **Acr8PnM**).



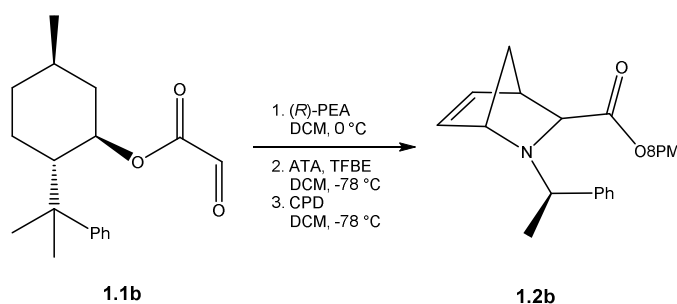
O próximo passo versou sobre a conversão destes acrilatos nos necessários glicilatos, através de di-hidroilação seguida de cisão oxidativa dos dióis vicinais intermediários formados. Assim, seguindo a metodologia descrita na literatura,<sup>2</sup> procedeu-se ao tratamento dos acrilatos sintetizados com OsO<sub>4</sub> na presença de NaIO<sub>4</sub>, numa sucessão de eventos reacionais que envolve a di-hidroilação vicinal da insaturação, seguida de cisão oxidativa do diol intermediário formado.

A síntese dos glicilatos **1.1b** e **1.1c** (esquema 38) foi conseguida com êxito e, embora não se tenha procedido a purificação dos mesmos, pode-se aferir sua obtenção com rendimentos de 82 e 60%, respetivamente.



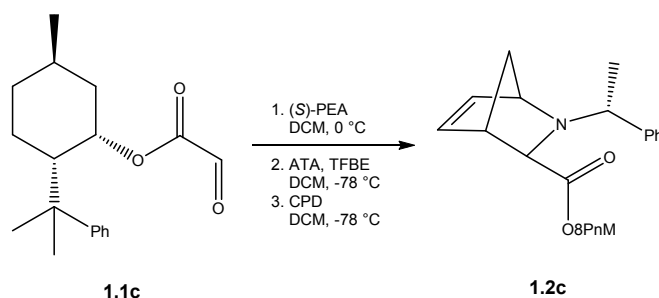
Esquema 38: Ilustração da formação dos glicilatos **1.1b** e **1.1c**.

A síntese dos cicloadutos enantiomericamente puros foi realizada, aplicando a mesma metodologia descrita na literatura<sup>2</sup> e aplicada na preparação do aduto **1.2a**. A reação do glicilato **1.1b** com a (1*R*)-feniletilamina gera, *in situ*, a correspondente imina quiral que é protonada na presença de TFA e TFBE a baixas temperaturas (-78 °C) e reage com ciclopentadieno. (Esquema 39)



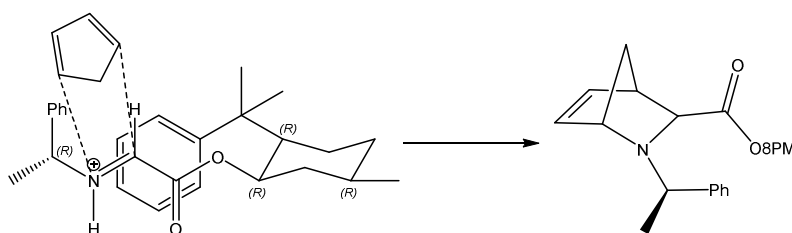
Esquema 39: Representação da reação de aza-Diels-Alder. Formação de **1.2b**

De igual modo, fez-se reagir o glioxilato **1.1c** com a (1*S*)-feniletilamina (esquema 40). Após purificação cromatográfica foram obtidos os respectivos adutos (**1.2b** e **1.2c**), unitariamente, com rendimentos de 54 e 64%. (Esquemas 39 e 40)



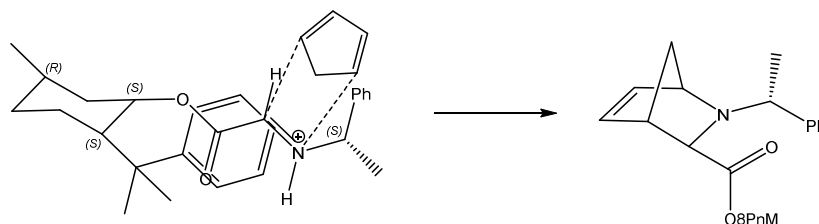
Esquema 40: Representação da reação de aza-Diels-Alder. Formação de **1.2c**

Uma possível explicação para o resultado de indução assimétrica conseguida na síntese de **1.2b** (esquema 39) passa por considerar que ao se formar o intermediário imínico, a aproximação do ciclopentadieno dar-se-á exclusivamente pela face *si* do dienófilo e com orientação *exo*, (esquema 41) no caso do uso conjunto de auxiliares quirais **8PM** e (*R*)-PEA levando à obtenção do cicloaduto com configuração **1*S*, 3-*exo***.<sup>2</sup>



Esquema 41: Representação da aproximação do dieno ao dienófilo, na obtenção de **1.2b** (adaptado de García-Mera, 2011)

No caso do uso conjunto dos auxiliares quirais **8PnM** e (*S*)-PEA (esquema 40), a aproximação do CPD dar-se-á exclusivamente pela face *re* do dienófilo, com orientação *exo*, o que também resulta na obtenção de um aduto único com configuração **1*R*, 3-*exo***.<sup>2</sup> (Esquema 42)



Esquema 42: Representação da aproximação do dieno ao dienófilo, na obtenção de **1.2c** (adaptado de García-Mera, 2011)

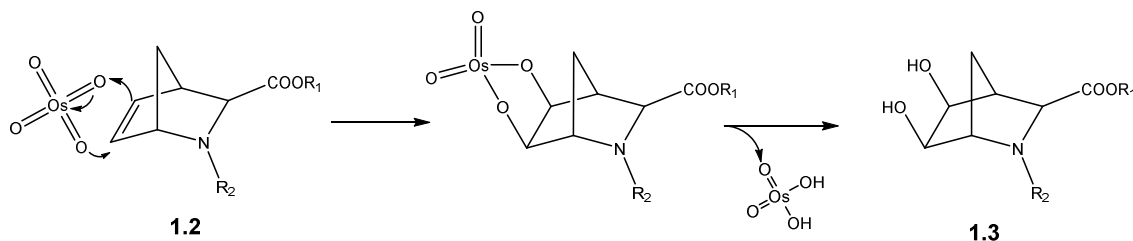
Os modelos apresentados para as aproximações do dieno levam em conta, simultaneamente, os efeitos das ligações de hidrogénio e as interações de repulsão nos diferentes ligandos nos conformeros do dienófilo para justificar a conformação mais estável como ilustrado, assim, o catião imínico (dienófilo) deverá apresentar configuração *E*. Adicionalmente, a presença do grupo feniletilo exerce um maior efeito estérico do que o grupo éster assim, a aproximação do dieno ocorrerá de tal maneira que a ponte metilénica do ciclopentadieno fique o mais afastado possível, por repulsões estereoquímicas do grupo feniletilo (aproximação *exo*) em oposição às interações secundárias que originariam o aduto *endo*.<sup>2</sup>

### 1.7.2. Obtenção dos aza-açúcares

Atendendo ao previsto nos planos de trabalho, a partir dos cicloadutos sintetizados (**1.2**), foi possível seguindo uma metodologia bem estabelecida pelo nosso grupo de pesquisa,<sup>1,5,27</sup> sintetizar os trióis pirrolidínicos *N*-protegidos, conforme referido na secção 1.6.2.

Esta etapa do trabalho teve início com a di-hidroxilação dos adutos **1.2**, na presença de OsO<sub>4</sub> e NOMM, garantindo a obtenção dos dióis vicinais **1.3** com elevados rendimentos (**1.3a** – 77%, **1.3b** – 94% e **1.2c** – 94%).

Os eventos reacionais decorrentes do processo envolvem uma adição *sin* do OsO<sub>4</sub> à insaturação, pela face menos impedida, a posterior hidrólise do intermediário éter osmato formado, gera os *cis*-dióis pretendidos.



Esquema 43: Representação da di-hidroilação mediada por  $\text{OsO}_4$ .

A posterior cisão oxidativa da ligação C5-C6 nos dióis **1.3** foi conseguida ao fazer reagir o substrato com uma mistura oxidante, constituída por uma suspensão de periodato de sódio ( $\text{NaIO}_4$ ) e gel de sílica ( $\text{SiO}_2$ ), em diclorometano com forte agitação, a temperatura ambiente e em ausência de luz. A formação do intermediário dialdeído foi acompanhada por TLC, e em cerca de quatro horas, filtrou-se a mistura reacional, secando-se o solvente a frio sob vácuo. O produto foi dissolvido em metanol e tetra-hidretoborato de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ) foi adicionado em porções à solução em agitação e a temperatura ambiente dando-se por concluída a redução passada 1 h. Após purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica, foram isolados os compostos **1.4a**, **1.4b** e **1.4c** com rendimentos de 90, 95 e 85%, respetivamente.

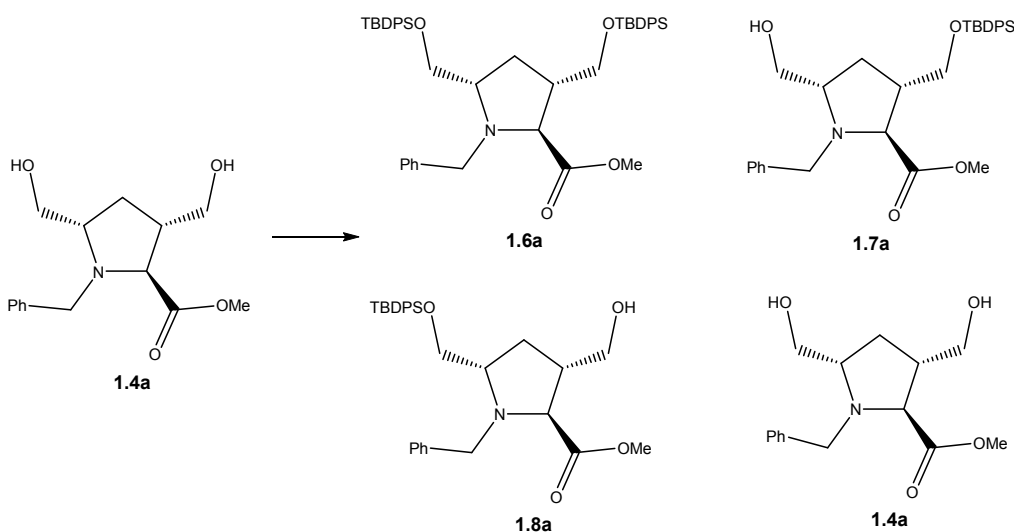
Finalmente, o tratamento dos dióis **1.4** com LAH, permitiu a obtenção das pirrolidinas **1.5** planeadas e, nos casos das sínteses envolvendo os derivados **1.4b** e **1.4c**, a recuperação quantitativa dos auxiliares quirais. Para tanto, fez-se reagir cada um dos dióis com excesso de LAH (4-6 eq.) em éter etílico anidro por cerca de 2 horas, ao fim das quais procedeu-se o tratamento, que envolveu a destruição do LAH excedente com MeOH e água, a partição do sistema e a purificação dos crudes por CC. Esta etapa foi executada de maneira simples e eficaz, fornecendo os derivados com rendimentos modestos (**1.5a** – 55%, **1.5b** – 65% e **1.5c** – 40%).

### 1.7.3. Obtenção dos amino-trióis pirrolidínicos (1.5a, 1.5b e 1.5c) regiosseletivamente protegidos

Na sequência dos planos descritos para este capítulo, foram ensaiados diferentes métodos de funcionalização a fim de obter as pirrolidinas mono-hidroxiladas.

Trabalhos anteriormente realizados, com o uso do substrato **1.4a**, demonstraram ser possível através da utilização de quantidades equimolares de um agente protetor adequado promover a monofuncionalização deste tipo de estruturas de maneira eficaz.

Um dos trabalhos, realizado por Teresa Santos no âmbito de seu mestrado, refere síntese dos derivados mono-hidroxilados de maneira simples e relativamente eficaz.<sup>51</sup> (Esquema 44)



Esquema 44: Sililação de **1.4a**. (Adaptado de Santos, 2008)

Este trabalho, refere a obtenção dos derivados monossililados com rendimentos de 41-50% em proporção aproximada de 3:1 (**1.7/1.8**) e, como ilustrado, ocorre a formação de **1.6a** com rendimentos médios de 15% com recuperação de **1.4a**, não protegido. A configuração absoluta dos derivados **1.7a** e **1.8a** foi determinada através de análises de difração de Raios-X do derivado 3,5-dinitrobenzoato obtido a partir do composto **1.7a**, maioritário.<sup>51,54</sup>

Os resultados apresentados motivaram a aplicação da mesma metodologia aos dióis oticamente ativos, **1.4b** e **1.4c**, de maneira a verificar a reprodutibilidade do método na obtenção de um primeiro grupo de derivados monofuncionalizados.

E assim, fez-se reagir **1.4b** com quantidades equimolares de cloreto de *tert*-butildifenilsilano, na presença de Et<sub>3</sub>N e DMAP, estendendo-se o tempo reacional até 48 horas, com o intuito de consumir totalmente – ou na sua maioria – o agente protetor. A análise ao crude reacional (TLC) demonstrou a presença de apenas três compostos. Estes foram purificados através de CC, eluindo-se com uma mistura de hexano/AcOEt (1:1) foram isoladas as frações com R<sub>f</sub> 0,85, 0,48 e 0,28 e cada uma foi submetida a análise por <sup>1</sup>H-RMN.

Da análise aos dados espectroscópicos foi possível concluir que a primeira fração a eluir tratava-se do derivado dissililado (**1.6b**) que foi obtido com um rendimento de 12%. A fração seguinte mostrou-se composta pelos dois derivados monossililados (**1.7b** e **1.8b**) na proporção aproximada de 9:1 (figura 12), sendo que estes foram isolados com um rendimento conjunto de 34%. A última fração recolhida confirmou a recuperação de 44% do precursor **1.4b**.

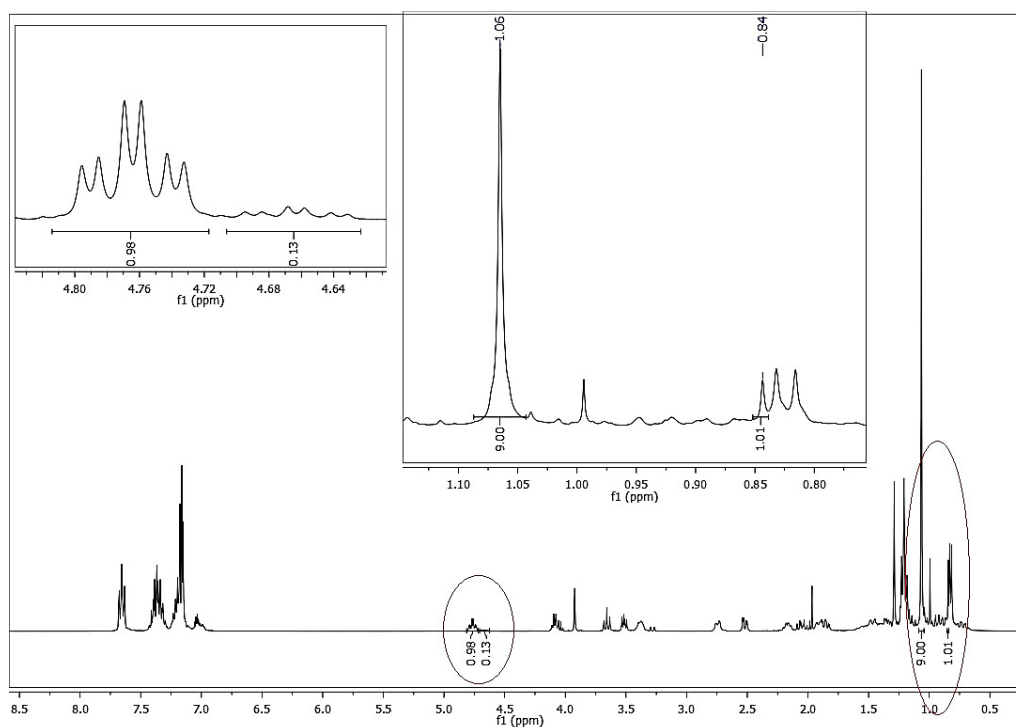


Figura 12: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN da mistura dos derivados **1.7b** e **1.8b** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

No espectro, percebe-se a distinção dos sinais relativos ao próton H-1' e a existência de um segundo sinal, menos intenso ao mesmo desvio químico apresentado pelo segundo grupo t-Bu, juntamente ao sinal dos prótons ligados ao carbono C-5'. Buscou-se então, maneiras de resolver a mistura através de CC, recorrendo-se a diferentes sistemas de eluição, alterando as proporções entre hexano/AcOEt (2:1, 1:2 e 1:4) em todos eles, as alíquotas recolhidas apresentavam-se sempre como uma mistura dos dois compostos, facto que denota que ambos possuem estritamente o mesmo valor de  $R_f$ .

Uma análise pormenorizada dos dados espectroscópicos e em comparação com os dados dos derivados **1.4b** e **1.6b** permite uma primeira aproximação sobre a configuração do derivado monossililado que foi formado em maior extensão. (Figura 13)

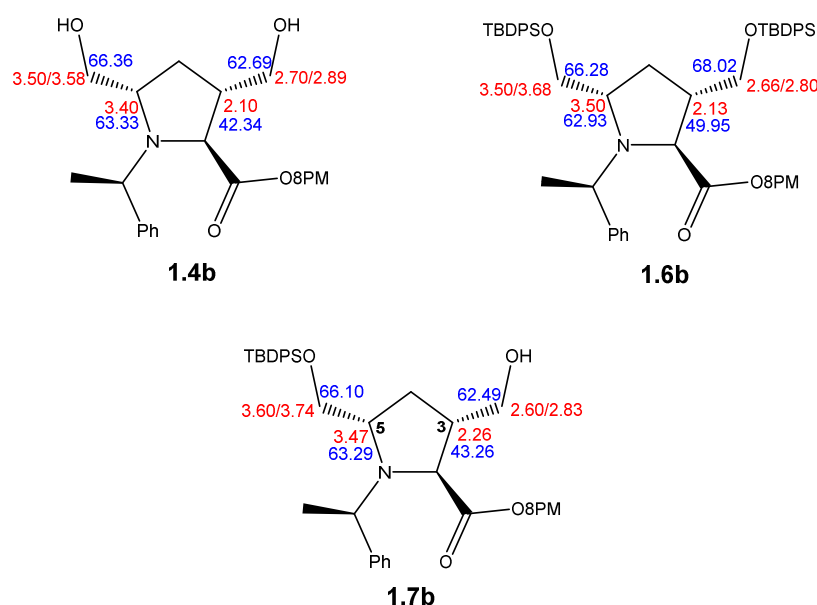


Figura 13: Desvios químicos de  $^1\text{H}$ -RMN (vermelho) e  $^{13}\text{C}$ -RMN (azul) encontrados para as estruturas de **1.4b**, **1.6b** e **1.7b**.

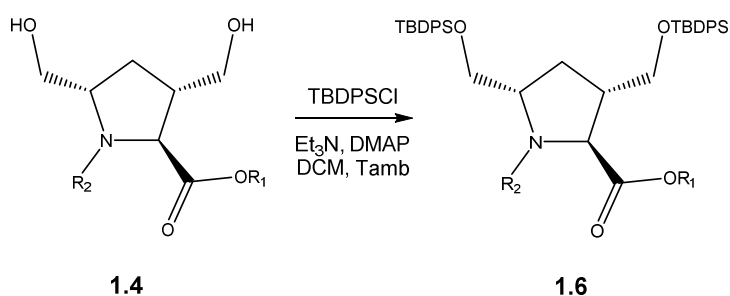
Embora não haja uma diferença significativa nos valores dos desvios químicos apresentados pelos sinais referentes aos prótons ligados aos carbonos C-3 e C-5, ou mesmo para os valores dos grupos  $\text{CH}_2$ , a vermelho na figura, o mesmo não se pode dizer dos valores dos desvios apresentados pelos sinais relativos aos átomos de carbono, a azul na figura. No composto maioritário formado, os átomos de carbono em posição 3 e 3- $\text{CH}_2$

experimentam o campo magnético da mesma maneira que os átomos de carbono nas mesmas posições no composto **1.4b**. Ao mesmo tempo, o átomo de carbono em posição 5-CH<sub>2</sub> experimenta o campo magnético de maneira muito semelhante ao seu homólogo em **1.6b**. É claro que, como referido, estas conclusões constituem uma primeira aproximação que permite presumir a formação maioritária de **1.7b** em detrimento da formação de **1.8b**.

De posse do referido anteriormente, conclui-se que a aplicação da metodologia de monoproteção a partir de **1.4b** não traz bons resultados, mesmo sendo possível verificar a existência de um produto maioritário, este é obtido com um baixo rendimento (31%). Outro fator importante é a impossibilidade de separação de **1.7b** e **1.8b**, através de técnicas de cromatografia em coluna de gel de sílica. Sendo assim, adotou-se uma metodologia alternativa buscando a funcionalização dos dióis **1.4**.

Uma vez que os derivados dissililados (**1.6**) podem ser obtidos de maneira rápida e eficaz, com rendimentos da ordem dos 90%, com recurso ao uso em excesso do agente protetor, optou-se por essa via para promover a síntese dos derivados dissililados. Desta forma, após redução da função carbonilo, esperava-se obter derivados mono-hidroxilados na posição C-2 das pirrolidinas.

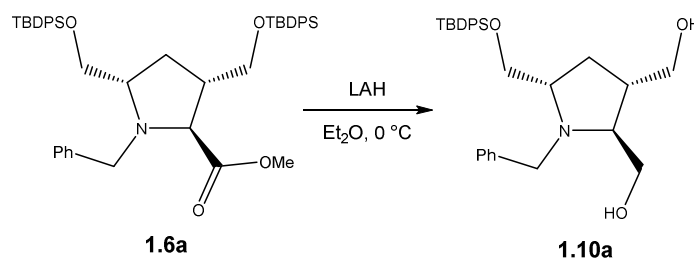
Os ensaios de proteção, como referidos, foram efetuados fazendo-se reagir os compostos **1.4** com cloreto de *tert*-butildifenilsilano em ligeiro excesso (1.1 eq), na presença de Et<sub>3</sub>N e DMAP, à temperatura ambiente, estendendo-se o tempo reacional para maximizar os rendimentos. De facto, os derivados dissililados (**1.6**) foram obtidos, após purificação, com excelentes rendimentos (**1.6a** – 92%, **1.6b** – 90% e **1.6c** – 93%). (esquema 45)



Esquema 45: Representação da proteção dos derivados **1.4** com <sup>t</sup>BuPh<sub>2</sub>SiCl. R<sup>1</sup>=Me, 8PM ou 8PnM; R<sup>2</sup>= benzilo, (*R*)-feniletilo ou (*S*)-feniletilo.



A redução deste tipo de compostos, com recurso ao LAH, foi estudada no nosso grupo de investigação, a partir do derivado **1.4a**.<sup>54,59</sup> E os resultados apontaram não só para a redução do carbonilo como também para a remoção de um dos grupos protetores. (Esquema 46)



Esquema 46: Representação da redução de **1.6a**, mediada por LAH e concomitante desproteção

Para se tentar perceber em qual posição ocorreu a desproteção inesperada, procedeu-se a tentativa de cristalização do composto obtido na forma de um cloridrato de pirrolidínio, através do tratamento de **1.10a** com HCl. No entanto, o método foi infrutífero. Alternativamente, promoveu-se a remoção do grupo *N*-benzilo, via hidrogenação catalítica, sendo possível a obtenção do composto debenzilado com rendimento de 70%. Este composto foi então tratado com HCl, em MeOH e DCM, e depois de lenta evaporação, forneceu cristais que foram analisados por difração de Raios-X, comprovando a remoção do grupo silano, na posição C-3.<sup>54</sup> (Figura 14)

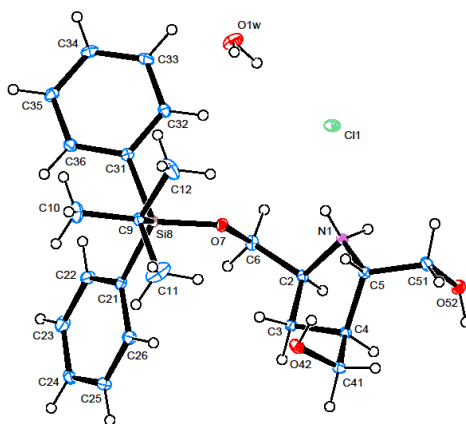
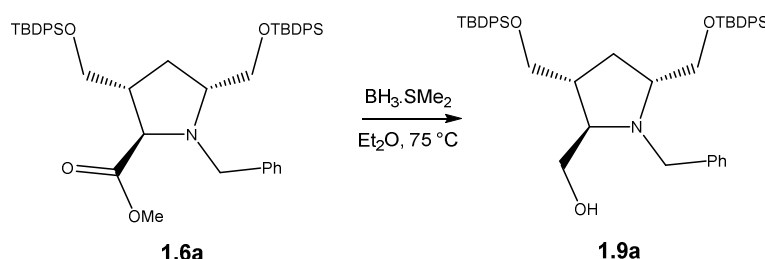


Figura 14: Representação ORTEP da unidade molecular do cristal obtido.

De posse destes dados, resolveu-se ensaiar métodos alternativos de redução do grupo éster que não influenciasssem os grupos protetores e, neste sentido fez-se reagir, em primeiro lugar, **1.4a** com NaBH<sub>4</sub>, em MeOH, à 0 °C o que se revelou infrutífero. Seguiu-se o ensaio de redução na presença de BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub>, em Et<sub>2</sub>O a 75 °C. Decorridas 48 horas, interrompeu-se a reação, após tratamento e purificação adequados foi possível isolar a pirrolidina mono-hidroxilada **1.9a** com um rendimento de 40%.<sup>54</sup> (Esquema 47)



Esquema 47: Representação da redução de **1.4a**, mediada por BH<sub>3</sub>

Estes resultados levaram à repetição dos ensaios de redução com os derivados dissililados enantiomericamente puros (**1.6b** e **1.6c**). Em primeiro lugar, visando a obtenção dos derivados **1.9b** e **1.9c** e, em segundo lugar para verificar se o uso do LAH, como agente redutor, ocasionaria o mesmo efeito de desproteção concomitante com a redução.

O uso de BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub> foi ineficaz nos ensaios de redução dos derivados citados e outras abordagens sintéticas visando a redução foram ensaiadas com outros boranos redutores, nomeadamente, LiBH<sub>4</sub>, DIBAL, Vitride® e LiBH<sub>3</sub>NEt<sub>2</sub>,<sup>60</sup> este último sintetizado imediatamente antes da utilização. Entretanto todos os ensaios não apresentaram o resultado esperado.

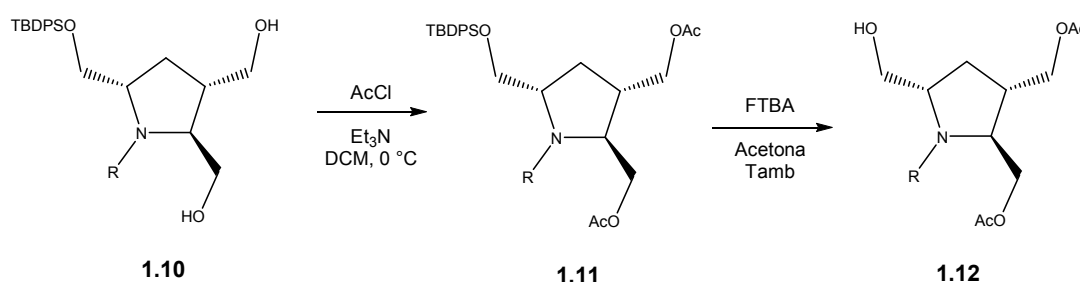
Todavia, restava ainda saber se o tratamento dos compostos **1.6b** e **1.6c** com LAH acarretaria, para além da redução, a remoção de um dos grupos protetores.

Assim, foram realizados ensaios nos quais se fez reagir LAH com **1.6b** e **1.6c**, nas mesmas condições ensaiadas para a redução de **1.4a**. Os resultados confirmam a premissa de remoção de um dos grupos protetores concomitante

com a redução, facto corroborado pelas análises de espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN e espectrometria ESI-MS. Os derivados **1.10** foram obtidos com rendimentos de 64% a partir **1.6b** e 59% a partir de **1.6c**.

A fim de uniformizar a síntese, repetiu-se o ensaio a partir de **1.6a** e, neste caso, o derivado **1.10a** foi isolado com um rendimento de 86%.

De posse dos três derivados di-hidroxilados (**1.10**), a acetilação dos grupos hidroxilo remanescentes, seguida de remoção do grupo protetor de silício, promoveu a obtenção de derivados mono-hidroxilados em posição C-5, numa sequência de proteções e desproteção ortogonal, que representou um grande avanço na funcionalização das pirrolidinas estudadas. (esquema 48)



Esquema 48: Sequência de proteções e desproteção ortogonal. R = benzilo, (*R*)-feniletilo ou (*S*)-feniletilo.

Conforme ilustrado no esquema 48, fez-se reagir os derivados **1.10** com cloreto de acetilo, na presença de  $\text{Et}_3\text{N}$  durante cerca de 2 horas. Os compostos, fruto de acetilação, foram isolados após purificação por CC e a análise às estruturas permitiu aferir suas obtenções com elevados rendimentos (85% para **1.11a**, 88% para **1.11b** e 75% para **1.11c**).

De seguida, o tratamento dos derivados **1.11**, com uma solução de FTBA (75% em água) em acetona, durante 48 horas, permitiu a obtenção dos derivados mono-hidroxilados ilustrados no esquema 48, com rendimentos igualmente elevados (83% para **1.12a**, 80% para **1.12b** e 85% para **1.12c**).

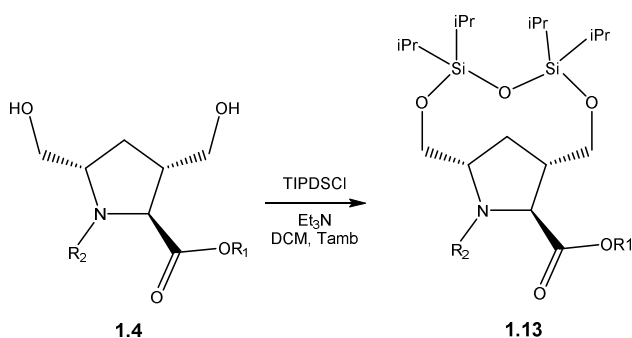
Entretanto, estes resultados ainda deixavam em aberto a possibilidade de obtenção de derivados pirrolidínicos mono-hidroxilados na posição C-2.

Foram realizados dois ensaios de proteção alternativa, a partir do composto **1.4a**. Em ambos, procurou-se a benzilação dos grupos hidroxilo, com recurso à técnica tradicional, ou seja, cloreto de benzilo, na presença de uma base e, alternativamente, com recurso ao 2,2,2-tricloroacetimidato de benzilo.<sup>59</sup> Entretanto, ambas as tentativas falharam em atingir o objetivo.

Um terceiro ensaio de proteção foi realizado com recurso ao 1,1,3,3-tetraisopropil-1,3-diclorodisiloxano.<sup>55</sup> Este agente protetor é citado como sendo eficaz na proteção de álcoois vicinais primários ou secundários, com relativa eficácia. Mas, o objetivo principal deste ensaio não foi medir a eficácia da proteção com esse novo agente, e sim sua estabilidade frente aos ensaios de redução com LAH.

Como das outras vezes, ensaiou-se com o derivado racémico **1.4a**, fazendo-o reagir com TIPDS-Cl<sub>2</sub> (esquema 49a) na presença de Et<sub>3</sub>N em DCM, à temperatura ambiente. E os resultados foram conforme o esperado, isto é, foi possível isolar o biciclo formado (**1.13a**) com um modesto rendimento de 48%.

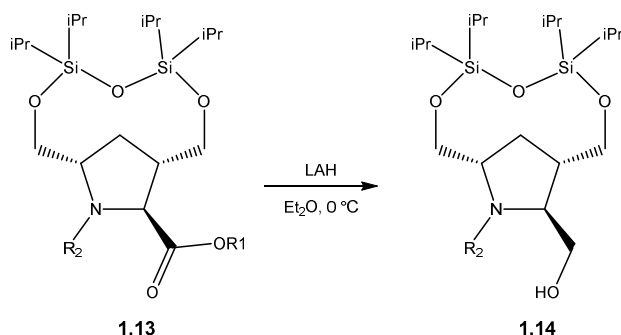
Os ensaios foram repetidos para os demais dióis, nas mesmas condições descritas e, mais uma vez, o método demonstrou-se simples e de relativa eficácia. Os compostos **1.13b** e **1.13c** foram isolados com rendimentos de 64 e 59%, respetivamente.



Esquema 49a: Representação da proteção com TIPDS. R<sup>1</sup>=Me, 8PM ou 8PnM; R<sup>2</sup>= benzilo, (*R*)-feniletilo ou (*S*)-feniletilo.

Em atenção à necessidade de funcionalização na posição C-2. Os compostos obtidos foram sujeitos à redução com LAH (esquema 49b), nas mesmas condições já descritas e os resultados foram de acordo com as

expetativas. Desta maneira, foi possível a obtenção dos derivados **1.14** (mono-hidroxilados) com rendimentos excelentes (95% para **1.14a**, 93% para **1.14b** e 95% para **1.14c**).



Esquema 49b: Representação da redução dos compostos **1.13**, mediada por LAH. R<sup>1</sup>=Me, 8PM ou 8PnM; R<sup>2</sup>= benzilo, (*R*)-feniletilo ou (*S*)-feniletilo.

De referir que, nos ensaios de redução realizados sobre **1.13b** e **1.13c**, também foi possível a recuperação quantitativa dos auxiliares quirais, **8PM** e **8PnM**, respetivamente.



## 1.8. Conclusões e Perspetivas Futuras

Em atenção aos objetivos previstos no plano de trabalhos deste capítulo (secção 1.3), a saber: a síntese de aza-açúcares pirrolidínicos e o aproveitamento sintético desses derivados no estudo das vias de funcionalização seletiva das estruturas poli-hidroxiladas, como precursores de azanucleósidos, conclui-se que:

- A síntese dos aza-açúcares pirrolidínicos foi conseguida com êxito, a partir dos cicloadutos resultantes das reações de aza-Diels-Alder entre as iminas dos glioxilatos estudados e o ciclopentadieno.<sup>1,2</sup>

Para lograr esses resultados, foi necessária a síntese dos glioxilatos precursores a partir dos respetivos álcoois quirais (**8PM** e **8PnM**), neste trabalho, foram sintetizados os glioxilatos de (-)-8-fenilmentilo (**1.1b**) com rendimento global de 37% (a partir da (*R*)-pulegona, em 4 passos reacionais) e o glioxilato de (+)-8-fenilneomentilo (**1.1c**) com rendimento global de 15% (a partir da (*R*)-pulegona, em 4 passos reacionais).

Os cicloadutos foram preparados, com rendimentos aceitáveis a partir dos respetivos glioxilatos. Os ensaios promovidos neste trabalho forneceram o aduto **1.2a** com rendimento de 48%, o aduto **1.2b** com rendimento de 54% e o aduto **1.2c** com rendimento de 64%. A partir destes cicloadutos, e através de uma via sintética que perfez 3 passos reacionais, foi possível obter os aza-açúcares pirrolidínicos com rendimentos globais de 38% para **1.5a**, 59% para **1.5b** e 32% para **1.5c**. Nos ensaios que envolveram a redução dos aminoésteres (**1.4**), foi possível garantir a recuperação dos álcoois auxiliares quirais, **8PM** e **8PnM**, com rendimentos de 95% e 96%, respetivamente.

- Durante os estudos das vias funcionalização seletiva dos grupos hidroximetilo, foi possível comparar diferentes métodos com via a promoção da síntese de derivados mono-hidroxilados com recurso a técnicas de proteção/desproteção ortogonais das estruturas ensaiadas.

A aplicação do método de sililação dos aminoésteres (**1.4b** e **1.4c**) com recurso a quantidades equimolares de  ${}^t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$ , não se mostrou eficaz, uma vez que os todos os produtos são obtidos com baixos rendimentos, os compostos dissililados (**1.6b** e **1.6c**) com rendimentos de 12% e 5%, respetivamente, e os derivados monossililados (**1.7b/1.8b** e **1.7c/1.8c**), com rendimento conjunto de 34% e 21%. De referir que estes derivados monofuncionalizados (**1.7** e **1.8**) não foram passíveis de separação por cromatografia em coluna de gel de sílica, para além do que, nestes ensaios, boa parte dos aminoésteres iniciais foi recuperada (**1.4b** – 34% e **1.4c** – 59%).

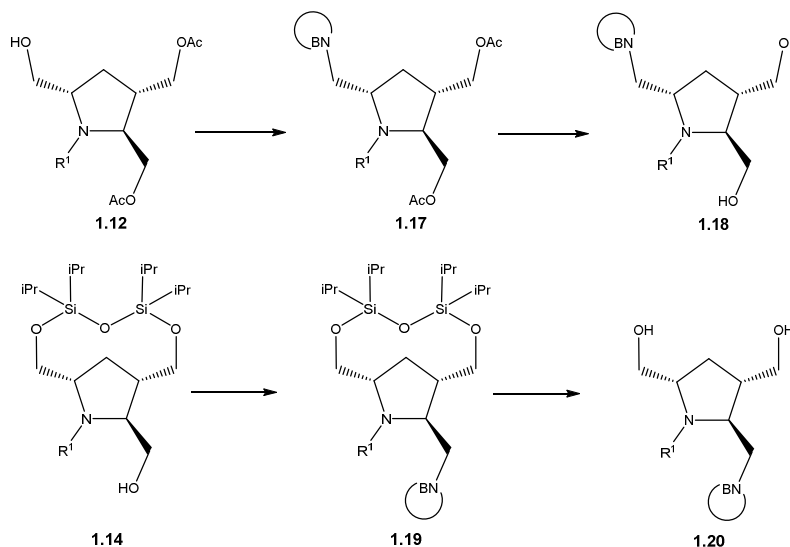
Como alternativa, foram realizados ensaios de dissililação dos mesmos substratos (**1.4**) e os rendimentos destes foram excelentes. A dissililação a partir de **1.4a** gerou o composto **1.6b** com rendimento de 92%, a partir de **1.4b** obteve-se **1.6b** com 90% de rendimento e a partir de **1.4c**, **1.6c** foi conseguido com 93% de rendimento.

A partir destes derivados (**1.6**), e com recurso a uma metodologia otimizada no curso deste trabalho, foi possível obter as hidroximetilpirrolidinas diacetiladas **1.12**, em três passos reacionais com rendimentos globais aceitáveis, 60% para a síntese de **1.12a**, 45% para a síntese de **1.12b** e 38% para a síntese de **1.12b**. Novamente, nos passos de síntese que envolveram a redução do grupo éster, com recurso ao LAH, foi possível a recuperação em grande escala dos auxiliares quirais empregues, a saber, 95% do **8PM** foi recuperado a partir de **1.6b**, e 94% do **8PnM** foi recuperado a partir do composto de **1.6c**.

Os últimos ensaios visando o estudo das vias de funcionalização regioseletiva das poli-hidroximetilpirrolidinas ensaiadas versou sobre o uso de um outro agente protetor, TIPDS, através do qual foi possível, numa sequência de dois passos reacionais, obter novos derivados mono-hidroxilados (**1.14**) com bons rendimentos. Por esta via, o derivado **1.14a** foi obtido com um rendimento total de 46%, o derivado **1.14b** com rendimento de 59% e o derivado **1.14c** com o rendimento total de 56%. Como das outras vezes, os ensaios que envolveram a redução do grupo éster permitiu recuperar, na quase totalidade, os auxiliares quirais (**8PM** e **8PnM**), 95% em ambos os casos.



Com a conclusão dos trabalhos descritos neste capítulo, todos os derivados pirrolidínicos funcionalizados regioseletivamente obtidos podem ser sujeitos a ensaios de condensação com bases azotadas heterocíclicas, seguindo a mesma metodologia já empregue com sucesso no nosso grupo de investigação visando a obtenção de azanucleósidos.<sup>50,51,5</sup> (Esquema 50)



Esquema 50: Representação das possibilidades de aproveitamento sintético dos derivados **1.9**, **1.12** e **1.14** na formação de azanucleósidos

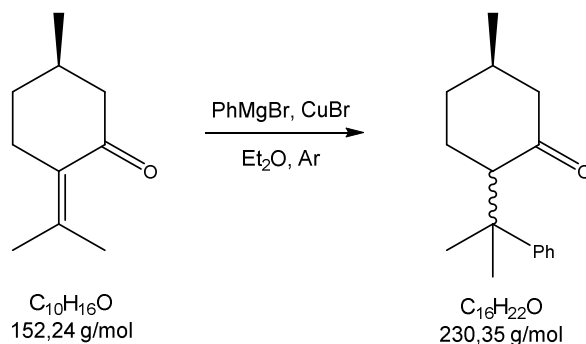
Convém destacar que os compostos **1.5**, **1.10**, **1.12** e **1.14** serão disponibilizados para a realização de testes, de forma independente, quanto a suas atividades biológicas, no Rega Institute for Medical Research – Katholieke Universiteit Leuven, pela equipa de investigação que dirige o Professor Erik De Clercq, com quem o nosso grupo de investigação mantém colaboração, e que habitualmente consiste na realização de ensaios de atividade (determinação da CIM50 ou da EC50) relativamente, por exemplo, ao VIH-1, VIH-2, VHS-1, *Vaccinia*, *Parainfluenza*-3, Reovirus-1, *Coxsackie* B4, Polio-1, etc). Em cada caso é avaliada concomitantemente a ação citotóxica relativamente a diversas células hospedeiras (E6SM, HeLa, Vero, MDCK), e a atividade citostática sobre três cultivos de linhas celulares padrão: Molt4/C8, CEM/0 (linfócitos-T humanos) e L1210/0 (leucemia murina).



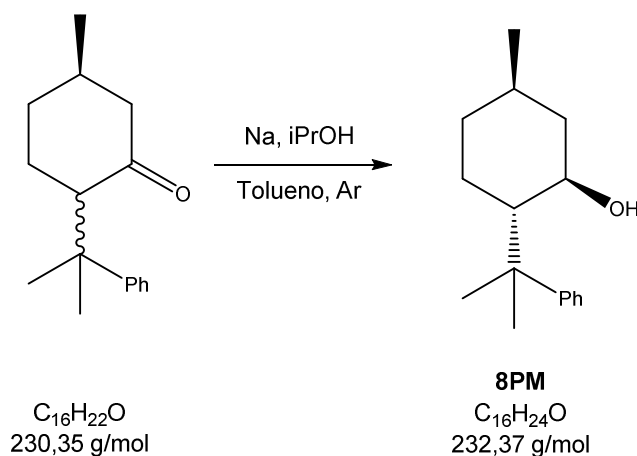
## 1.9. Procedimentos Experimentais

### 1.9.1. Síntese dos Adutos (1.2a, 1.2b e 1.2c)

#### a) Síntese das 8-fenilmentonas

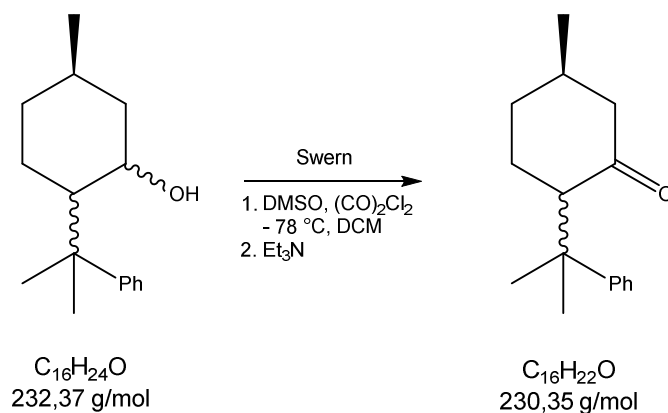


Em um balão de fundo redondo de três tubuladuras, acoplado a um condensador, a uma ampola de adição e isolado do meio sob atmosfera de árgon, foram adicionados de Mg (9,4 g, 0,39 mol) em Et<sub>2</sub>O anidro (100 mL), sob atmosfera de árgon, sobre a qual foram adicionados um pequeno cristal de iodo e uma solução de PhBr (38 mL, 0,37 mol) em Et<sub>2</sub>O anidro (50 mL). O sistema foi aquecido à temperatura de refluxo e foi mantido em agitação durante 30 min. O sistema foi então arrefecido em banho de gelo e sobre a solução do PhMgBr formado adicionaram-se CuBr (3,10 g, 21,6 mmol) e uma solução de (*R*)-pulegona (30 mL, 0,18 mol) em Et<sub>2</sub>O anidro (50 mL). O sistema permaneceu em agitação, sob atmosfera inerte, durante uma noite, período no qual atingiu a temperatura ambiente. Após esse período, o sistema foi novamente resfriado em banho de gelo e a reação foi interrompida pela adição lenta de 200 mL de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. Separaram-se as fases, extraiu-se da fase aquosa com Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com soluções aquosas de cloreto de amônio (100 mL) e cloreto de sódio (100 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. Após eliminação do solvente, obteve-se um óleo castanho claro que foi purificado por CC. Eluindo-se com DCM, reuniram-se as alíquotas correspondentes às frações com R<sub>f</sub> 0,60 e 0,55 que forneceram 37,15 g de um óleo amarelo claro. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN, concordantes com a literatura,<sup>53</sup> confirmou a obtenção dos produtos desejados com rendimento de 90%.

**b) Síntese do (-)-8-fenilmentol (8PM)**

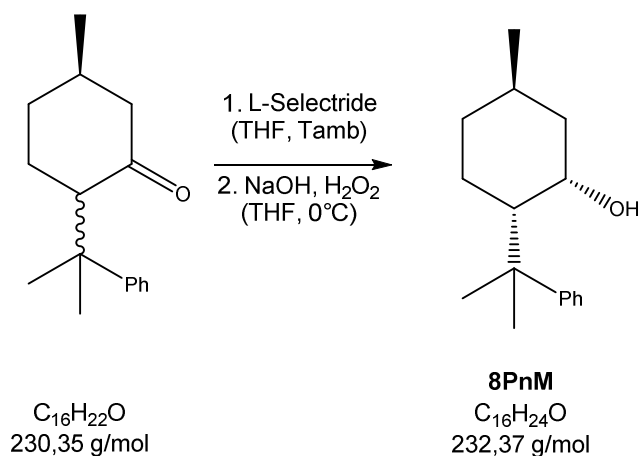
Em um balão de fundo redondo de três tubuladuras acoplado a um condensador, a uma ampola de adição e isolado do meio sob atmosfera de argon, preparou-se uma suspensão de Na metálico (8,71 g, 0,378 mol) em tolueno anidro (150 mL), o sistema foi mantido em agitação e aquecido aos 100 °C até completa dissolução do metal. Adicionou-se, lentamente, uma solução das 8-fenilmentonas (35 g, 0,15 mol) em iso-propanol (30 mL, 0,39 mol), depois do que, o sistema foi mantido em refluxo por 6 horas.

Arrefeceu-se o sistema em um banho de gelo e, lentamente, adicionou-se água fria (200 mL). Separaram-se as fases, extraiu-se da fase aquosa com Et<sub>2</sub>O (3 x 250 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (200 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (200 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. O óleo castanho claro, obtido após eliminação dos solventes, foi purificado por CC. Eluindo-se com DCM, foram reunidas as alíquotas referentes à fração de R<sub>f</sub> 0,5 (DCM) que forneceram 19,43 g de um óleo amarelo muito claro. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN, concordantes com a literatura,<sup>53</sup> confirmou a obtenção do produto desejado com rendimento de 55%. As demais frações obtidas da CC (mistura de álcoois) foram reunidas e utilizadas em ensaios de oxidação.

**c) Oxidação da mistura de 8-fenilmentóis**

Em um balão de fundo redondo, isolado do meio sob atmosfera de árgon, preparou-se uma solução dos 8-fenilmentóis (12,73 g, 54,78 mmol) em DCM anidro (100 mL), o sistema foi arrefecido em banho de gelo para, de seguida, adicionar-se porções de PCC até perfazer 35,6 g (0,165 mol). Deixou-se o sistema em agitação e sob atmosfera inerte durante 2 horas. Finda a reação (TLC), filtrou-se a mistura sobre celite/sílica, lavando-se o filtrado com DCM (3 x 50 mL). Às águas-mães, adicionaram-se 100 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com DCM (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (100 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente, e o crude obtido foi purificado por CC. Eluindo-se com DCM, reuniram-se as alíquotas correspondentes às frações com R<sub>f</sub> 0,60 e 0,55 que forneceram 11,23 g de um óleo amarelo claro. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN, concordantes com a literatura,<sup>53</sup> confirmou a obtenção do produto com rendimento de 90%.

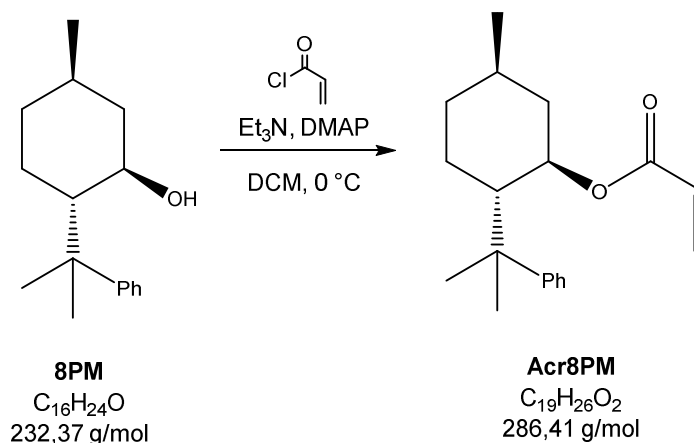
#### d) Síntese do (+)-8-fenilneomentol (8PnM)



Em um balão de fundo redondo, acoplado a uma ampola de adição e isolado do meio sob atmosfera de árgon, introduziu-se uma solução de L-Selectride 1M em THF (58 mL, 0,058 mol) sobre a qual adicionou-se lentamente uma solução das mentonas (8,90 g, 38,6 mmol) em THF anidro (50 mL). O sistema permaneceu em agitação, sob atmosfera inerte, durante 4 horas. Depois do que foi arrefecido em banho de gelo para só então serem adicionados 19 mL de uma solução 3 M de NaHO (0,057 mol) seguida de 17,5 mL de uma solução a 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,154 mol) e deixou-se reagir durante uma noite. À mistura foi adicionado éter etílico (200 mL) e separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com éter (2 x 200 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (2 x 200 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (200 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. O crude obtido após a evaporação do solvente foi purificado por CC. Eluindo-se com uma mistura de hexano/éter (3:1), foram reunidas as alíquotas correspondentes à fração de R<sub>f</sub> 0,35 (hexano/Et<sub>2</sub>O - 3:1) que forneceram, após eliminação dos solventes, 2,65 g de um óleo incolor. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN, concordantes com a literatura,<sup>53</sup> confirmou a obtenção do produto com rendimento de 30%.

Nota: A fração de R<sub>f</sub> 0,47, correspondente ao (-)-8-fenilisoneomentol, foi recuperada.

## e) Síntese do Acrilato de (-)-8-fenilmentilo (Acr8PM)

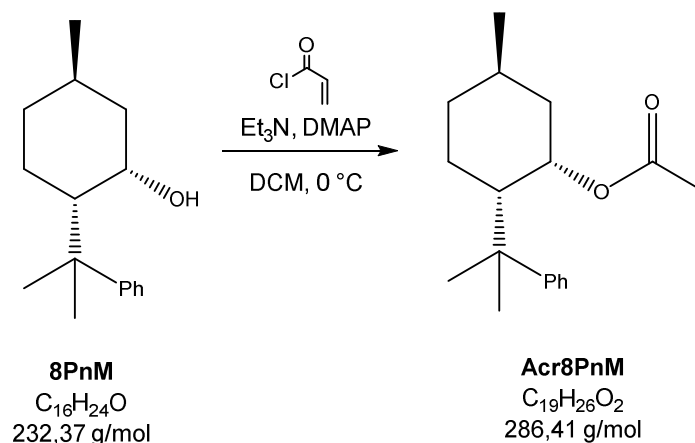


Em um balão de fundo redondo, isolado do meio sob atmosfera de árgon, preparou-se uma solução de **8PM** (6,78 g, 29,2 mmol) em DCM anidro (50 mL), sobre a qual foram adicionados 6,0 mL de trietilamina (43,1 mmol) e quantidades catalíticas de DMAP. O sistema foi arrefecido em banho de gelo, e sobre a mistura adicionou-se 3,50 mL de cloreto de acrilóilo (43,1 mmol). O sistema permaneceu em agitação sob atmosfera inerte durante 2 horas. Adicionaram-se 50 mL de solução saturada de bicarbonato e separaram-se as fases. Extraiu-se da fase aquosa com DCM (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. O crude obtido após a evaporação do solvente, foi purificado por CC. Eluindo-se com DCM, reuniram-se as alíquotas correspondentes à fração de  $R_f$  0,73 (DCM) que forneceram 7,65 g de um óleo dourado. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$ -RMN, concordantes com a literatura,<sup>2</sup> confirmou a obtenção do produto com rendimento de 90%.

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm):** 0.84-0.96 (1H, m), 0.90 (3H, d,  $J=8.0$  Hz, 5'-CH<sub>3</sub>), 0.96-1.07 (1H, m), 1.07-1.20 (1H, m), 1.25 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 1.34 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 1.54-1.59 (1H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 4.89 (1H, dt,  $J_1=10.7$  Hz,  $J_2=4.4$  Hz, H'-1), 5.59 (1H, d,  $J=1.3$  Hz, H-3a), 5.62 (1H, d,  $J=4.2$  Hz, H-2), 5.98-6.11 (1H, m, H-3b), 7.09-7.20 (Hpara), 7.23-7.35 (4H, m, 2 xHorto + 2 xHpara)

$[\alpha]_D^{20} = -9,5$  (c1,  $CHCl_3$ )

### f) Síntese do Acrilato de (+)-8-fenilneomentilo (Acr8PnM)



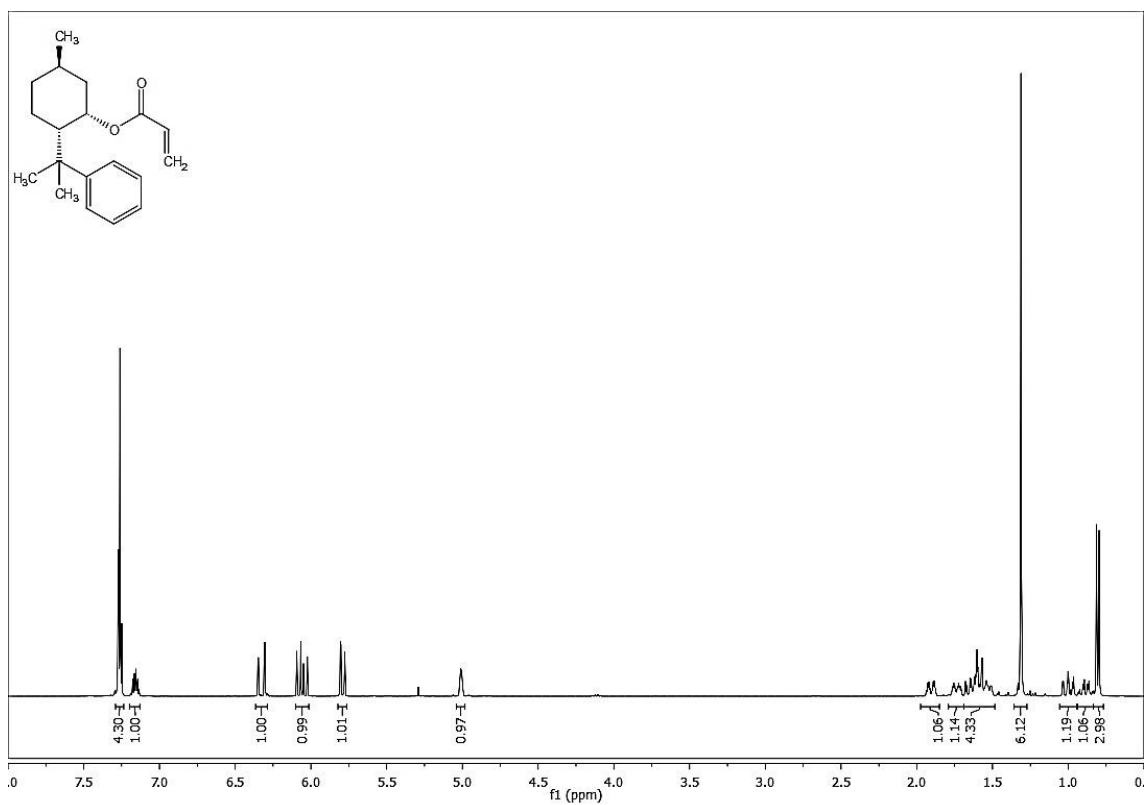
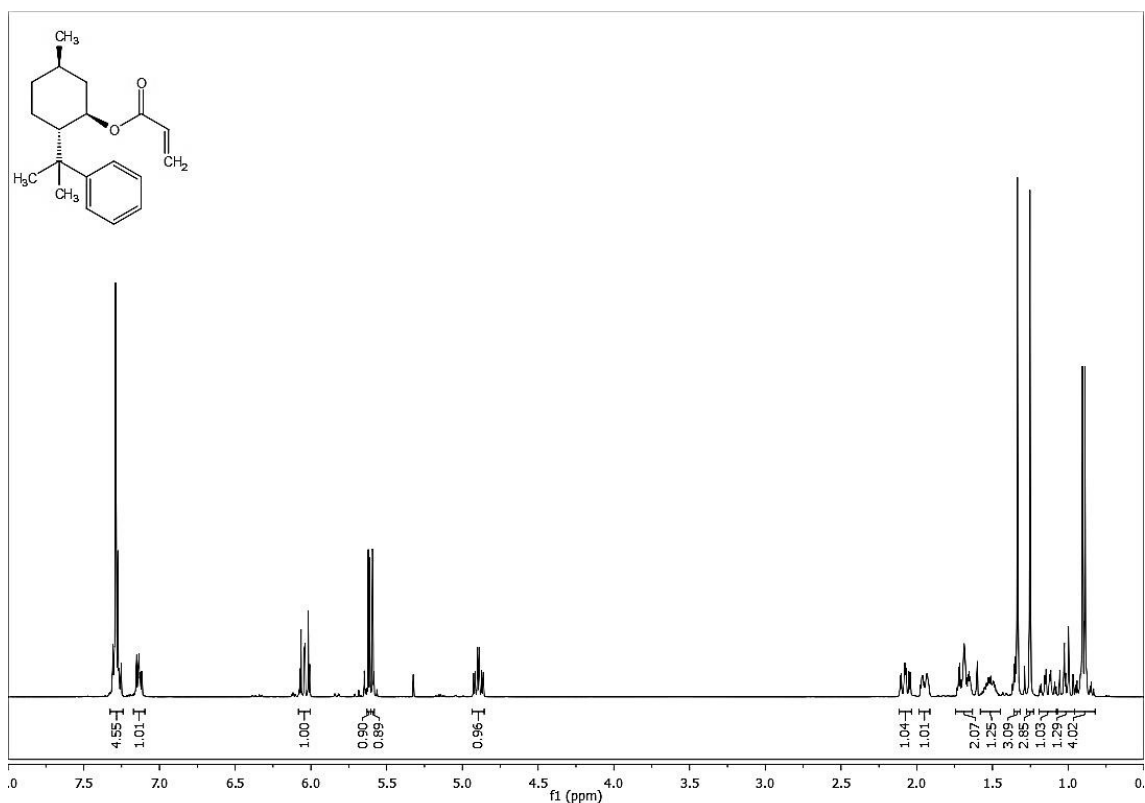
Seguiu-se o mesmo procedimento descrito na secção anterior para a síntese do AcrPM, a partir de 8,55 g de **8PnM** (36,8 mmol), 7,70 mL de trietilamina (55,3 mmol) e 4,50 mL de cloreto de acrilóilo (55,4 mol). Após purificação em CC (DCM), obteve-se 10,01 g de um óleo dourado ( $R_f$  0,73 – DCM). A análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN, concordantes com a literatura,<sup>2</sup> confirmou a obtenção do produto com rendimento de 95%.

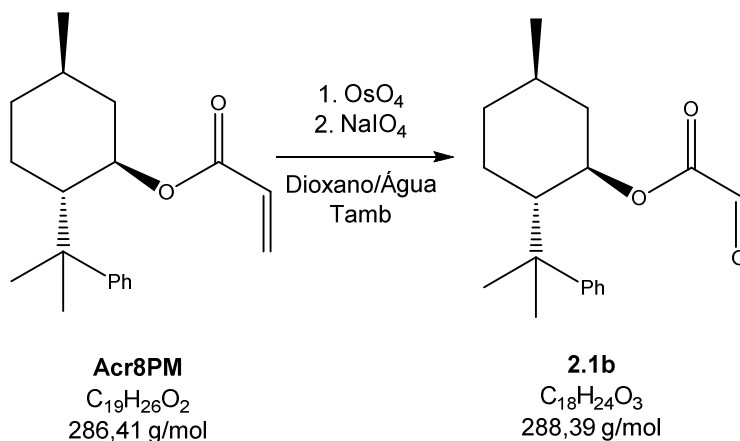
**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm):** 0.80 (3H, d,  $J=6.6$  Hz, 5'- $\text{CH}_3$ ), 0.81-0.94 (1H, m), 0.96-1.04 (1H, m), 1.31 (6H, s, 2 x 8'- $\text{CH}_3$ ), 1.50-1.69 (4H, m), 1.70-1.78 (1H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 5.01 (1H, sl, H'-1), 5.79 (1H, dd,  $J_1=10.4$  Hz,  $J_2=1.5$  Hz, H-3a), 6.06 (1H, d,  $J_1=17.3$  Hz,  $J_2=10.4$  Hz, H-2), 6.33 (1H, dd,  $J_1=17.3$  Hz,  $J_2=1.5$  Hz, H-3b), 7.13-7.19 (Hpara), 7.24-7.29 (4H, m, 2 x Horto + 2 x Hpara)

**$R_f$  = 0,73 (DCM)**

**$[\alpha]_D^{20} = +53,1$  (c1,  $\text{CHCl}_3$ )**

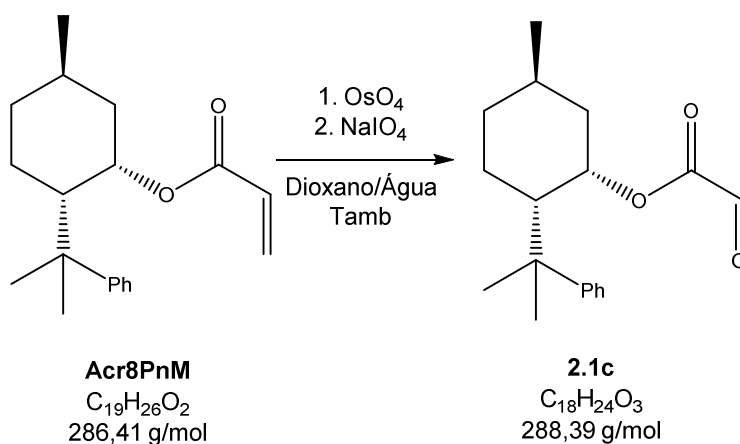




**g) Síntese do Glioxilato de (-)-8-fenilmentilo (2.1b)**

Em um balão de fundo redondo preparou-se uma solução do **Acr8PM** (7,60 g, 26,5 mmol) em dioxano/água (3:1) sobre a qual adicionaram-se 6,0 mL de uma solução a 0,02 M de  $OsO_4$  em dioxano/água (3:1) (0,12 mmol) e 17,0 g de  $NaIO_4$  (79,5 mmol) às porções. O sistema permaneceu em agitação e isolado do meio durante uma noite. Finda a reação (TLC), filtrou-se a mistura sobre celite/sílica, lavando-se o filtrado com DCM (100 mL), adicionou-se água (100 mL) e separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com DCM (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio, reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente, foram obtidos 6,31 g de um óleo castanho escuro bastante viscoso que assumiu-se tratar do composto pretendido, rendimento de 82%, que foi utilizado na próxima etapa sem outras purificações.

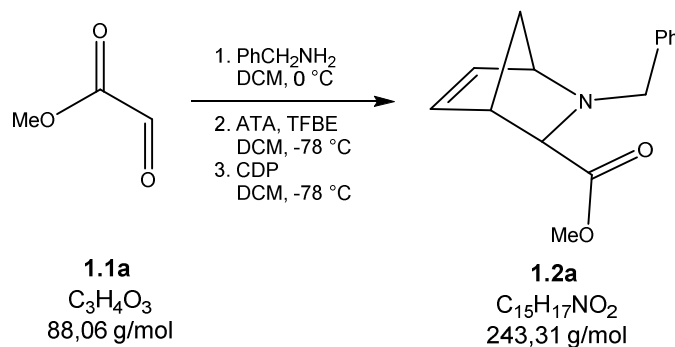
## h) Síntese do Glioxilato de (+)-8-fenilneomentilo (2.1c)



Seguiu-se o mesmo procedimento descrito na secção anterior, a partir de 10,10 g do **Acr8PnM** (35,03 mmol), 8,5 mL de solução de  $OsO_4$  (0,02 M, 0,17 mmol) e 22,5 g de  $NaIO_4$  (0,105 mol). Após extrações com DCM, foram obtidos 6,07 g de um óleo castanho escuro bastante viscoso que assumiu-se tratar do composto pretendido, rendimento de 60%, que foi utilizado na próxima etapa sem outras purificações.

### i) Reação de aza-Diels Alder

Síntese do  $(\pm)$ -(1*RS*,3-*exo*)-*N*-benzil-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboxilato de metilo (**1.2a**)



Em um balão de fundo redondo, contendo filtros moleculares e isolado do meio sob atmosfera de árgon, preparou-se uma solução de **1.1a** (5,35 g, 44,5 mmol) em DCM anido (100 mL). Arrefeceu-se o sistema em banho de gelo para então serem adicionados 5,80 mL de benzilamina (52,3 mmol). Passados 30 min, a temperatura do sistema foi levada aos  $-78^\circ\text{C}$ , para então serem adicionados de forma consecutiva, ATA (3,40 mL, 44,5 mmol), TFBE (5,50 mL, 43,5 mmol) e CPD (3,70 mL, 44,5 mmol). O sistema permaneceu em agitação, isolado do meio sob atmosfera inerte e com a temperatura controlada, durante 2 h, quando foi adicionado novamente a mesma quantidade de CPD. Passadas 4 horas, foram adicionados 100 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 10 g do mesmo sal. O sistema foi mantido em agitação durante uma noite, período no qual atingiu a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada sobre celite e, das águas-mães, extraiu-se da fase aquosa com DCM (2 x 100 mL), os extratos orgânicos foram lavados com solução saturada de bicarbonato de sódio (100 mL), água (100 mL) e solução saturada de cloreto de sódio, reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. O crude castanho obtido após evaporação do solvente foi purificado por CC, eluindo-se com uma mistura hexano/AcOEt (4:1), foram reunidas as alíquotas correspondentes à fração de  $R_f$  0,43 (hexano/AcOEt – 4:1) que forneceram, após eliminação dos solventes 5,22 g de um óleo dourado. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN, concordante com a literatura,<sup>45</sup> confirmou a obtenção dos produtos (aduto *exo* racémico) com rendimento de 48%.

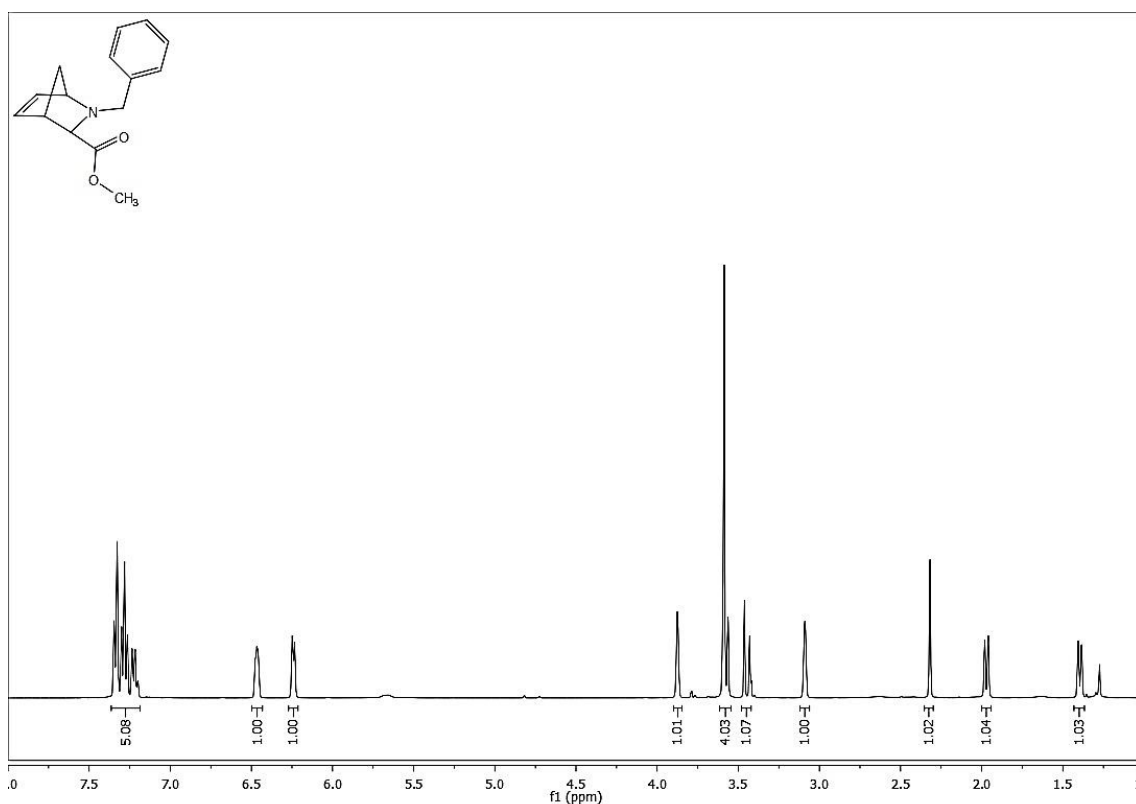
Nota: A fração de  $R_f$  0,14 (hexano/AcOEt – 4:1), referente à mistura dos adutos *endo* foi recolhida e armazenada.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 1,40 (1H, d,  $J=8.5$  Hz, H-7 $_{anti}$ ), 1.97 (1H, d,  $J=8.4$  Hz, H-7 $_{sin}$ ), 2.29-2.35 (1H, m, H-4), 3.06-3.12 (1H, m, H-1), 3.45 (1H, d,  $J=12.7$  Hz, H-3 $_{endo}$ ), 3.45-3.62 (4H, m,  $\text{OCH}_3$  +  $\text{NCHaHbPh}$ ), 3.84-3.91 (1H, m,  $\text{NCHaHbPh}$ ), 6.24 (1H, d,  $J=5.4$  Hz, H-5), 6.43-6.51 (1H, m, H-6), 7.19-7.37 (5H, m, Ar)

**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$  244.13, obtido 244.27

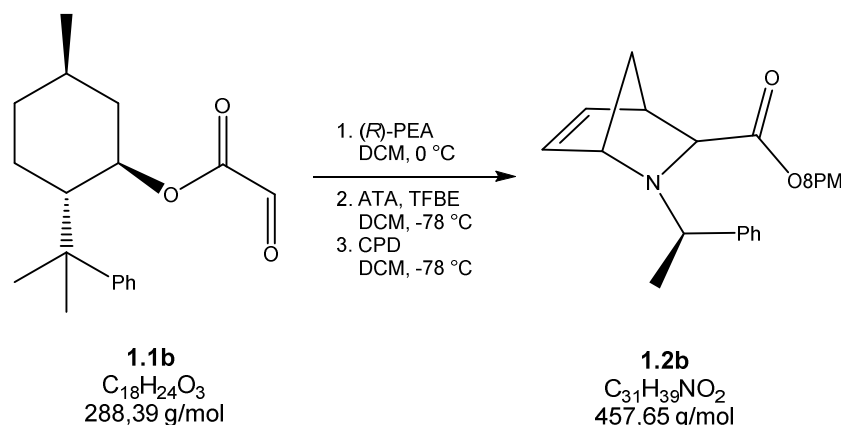
**$R_f$**  = 0,43 (hexano/AcOEt – 4:1)

**$[\alpha]_D^{20}$**  = 0,02 (c1,  $\text{CHCl}_3$ )



### j) Reação de aza-Diels Alder

Síntese de (1*S*,3-*exo*)-*N*-[(1*R*)-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboxilato de (-)-8-fenilmentilo (**1.2b**)



Seguiu-se o mesmo procedimento descrito na seção anterior, a partir de 6,31 g de **1.1b** (21,9 mmol), 3,60 mL de (*R*)-PEA (26,2 mmol), 1,70 mL de ATA (21,8 mmol), 2,80 mL de TFBE (21,8 mmol) e 3,6 mL de CPD (43,8 mmol). Após purificação em CC (hexano/AcOEt – 4:1), obtiveram-se 5,36 g de um óleo dourado (0,43 (hexano/AcOEt – 4:1). A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$ -RMN, concordantes com a literatura,<sup>2</sup> confirmou a obtenção do bicyclo desejado com rendimento de 54%.

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 0.67 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 0.81 (3H, d,  $J$ =6.3 Hz, 5'-CH<sub>3</sub>), 0.89 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 0.65-0.90 (3H, m, H-3'a, H-6'a, H-4'a), 1.21-1.26 (1H, m, H-3'b), 1.34-1.51 (3H, m, H-7 $_{anti}$ , H-5', H-4'b), 1.37 (3H, d,  $J$ =6.5 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.70-1.79 (1H, m, H-2'), 1.85-1.91 (2H, m, H-7 $_{syn}$ , H-6'b), 1.99 (1H, s, H-3 $_{endo}$ ), 2.80 (1H, s, H-4), 3.03 (1H, q,  $J$ =6.5 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 4.29 (1H, s, H-1), 4.50 (1H, dt,  $J_1$ =10.6 Hz,  $J_2$ =4.2 Hz, H-1'), 6.27 (1H, dd,  $J_1$ =5.6 Hz,  $J_2$ =1.4 Hz, H-6), 6.34-6.36 (1H, m, H-5), 6.99-7.39 (10H, m, Ar).

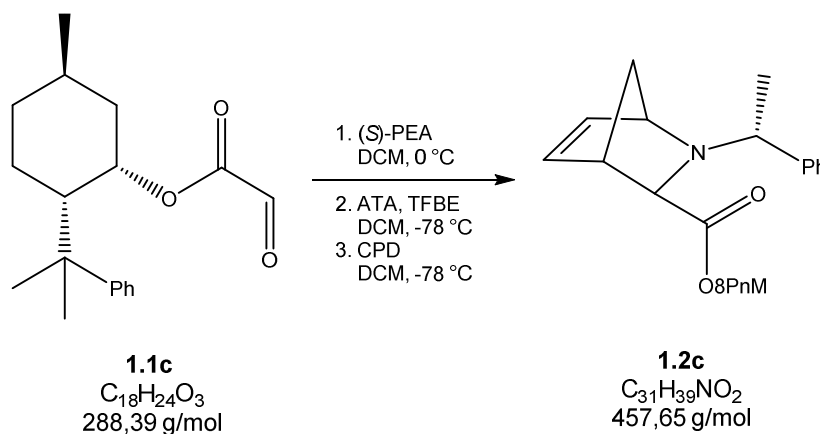
**ESI-MS:** calculado para  $[C_{15}H_{17}NO_2 + H]^+$  258.30, obtido 258,33

**R<sub>f</sub>** = 0,43 (hexano/AcOEt – 4:1)

$[\alpha]_D^{20} = -66.5$  (c 1,  $CHCl_3$ ).

### k) Reação de aza-Diels Alder

Síntese de (1*R*,3-*exo*)-*N*-[(1*S*)-feniletil]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-3-carboxilato de (+)-8-fenilneomentilo (**1.2c**)



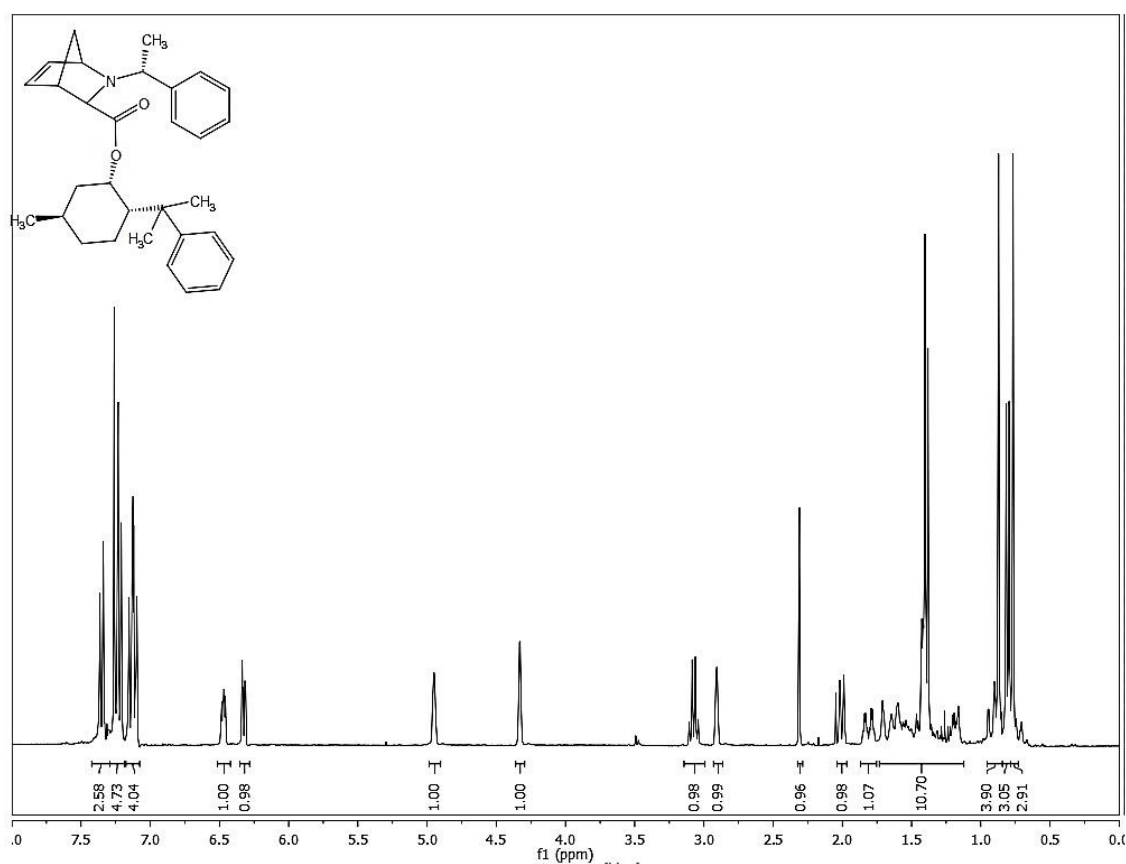
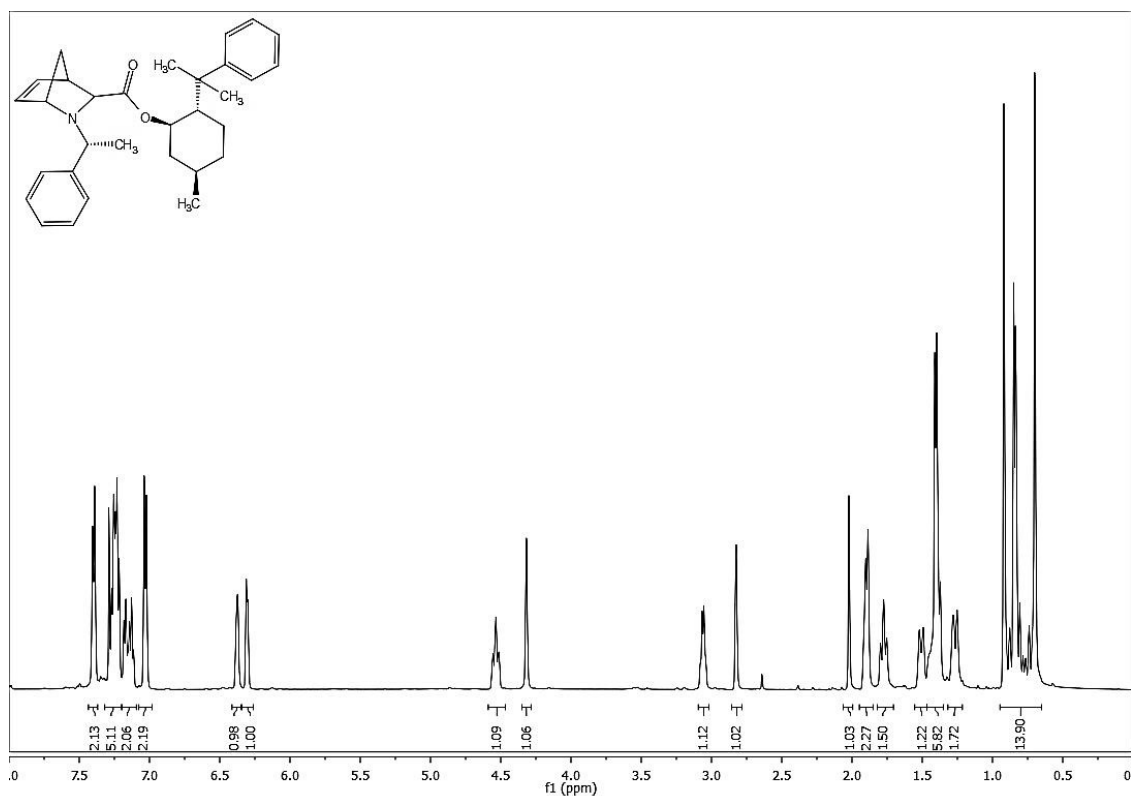
Seguiu-se o mesmo procedimento descrito na secção i), a partir de 6,1 g de **1.1c** (21,1 mmol), 3,50 mL de (S)-PEA (25,3 mmol), 1,60 mL de ATA (21,1 mmol), 2,70 mL de TFBE (21,1 mmol) e 3,50 mL de CPD (42,2 mmol). Após purificação em CC (hexano/AcOEt – 4:1), obtiveram-se 6,18 g de um óleo dourado (0,43 (hexano/AcOEt – 4:1). A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN, concordantes com a literatura,<sup>2</sup> confirmou a obtenção do bicyclo desejado com rendimento de 64%.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 0.77 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 0.80 (3H, d, *J*=4.8 Hz, 5'-CH<sub>3</sub>), 0.87 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 0.70-0.95 (2H, m, H-6'a, H-4'a), 1.16-1.71 (6H, m, H-3'a, H-3'b, H-7*anti*, H-2', H-5', H-4'b), 1.39 (3H, d, *J*=4.4 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.77-1.85 (1H, m, H-6'b), 2.0 (1H, d, *J*=8.8 Hz, H-7*sin*), 2.31 (1H, s, H-3*endo*), 2.90 (1H, s, H-4), 3.05 (1H, q, *J*=6.5 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 4.33 (1H, d, *J*=2.0 Hz, H-1), 4.95 (1H, m, H-1'), 6.32 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=5.6 Hz, *J*<sub>2</sub>=1.7 Hz, H-5), 6.45-6.49 (1H, m, H-6), 7.10-7.38 (10H, m, Ar).

**ESI-MS:** calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 258,30, obtido 258,32

**R<sub>f</sub>** = 0,43 (hexano/AcOEt – 4:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20 °C</sup>** = + 53.2 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

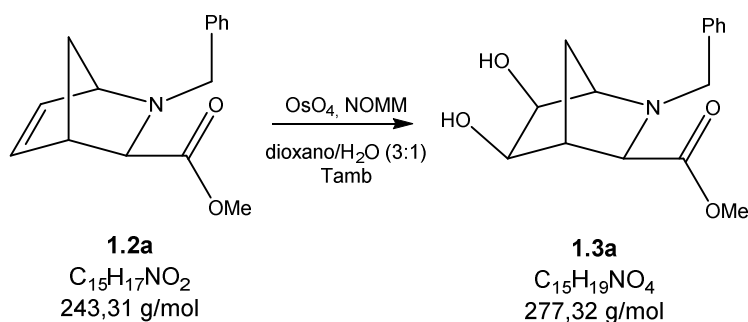




### 1.9.2. Obtenção dos Aza-açúcares Pirrolidínicos (1.5a, 1.5b e 1.5c)

#### a) Di-hidroilação com de 1.2a com OsO<sub>4</sub>

Síntese de (±)-(1*RS*,3-*exo*,5*RS*,6*RS*)-*N*-benzil-5,6-di-hidro-2-azabicyclo [2.2.1]heptano-3-carboxilato de metilo (1.3a)

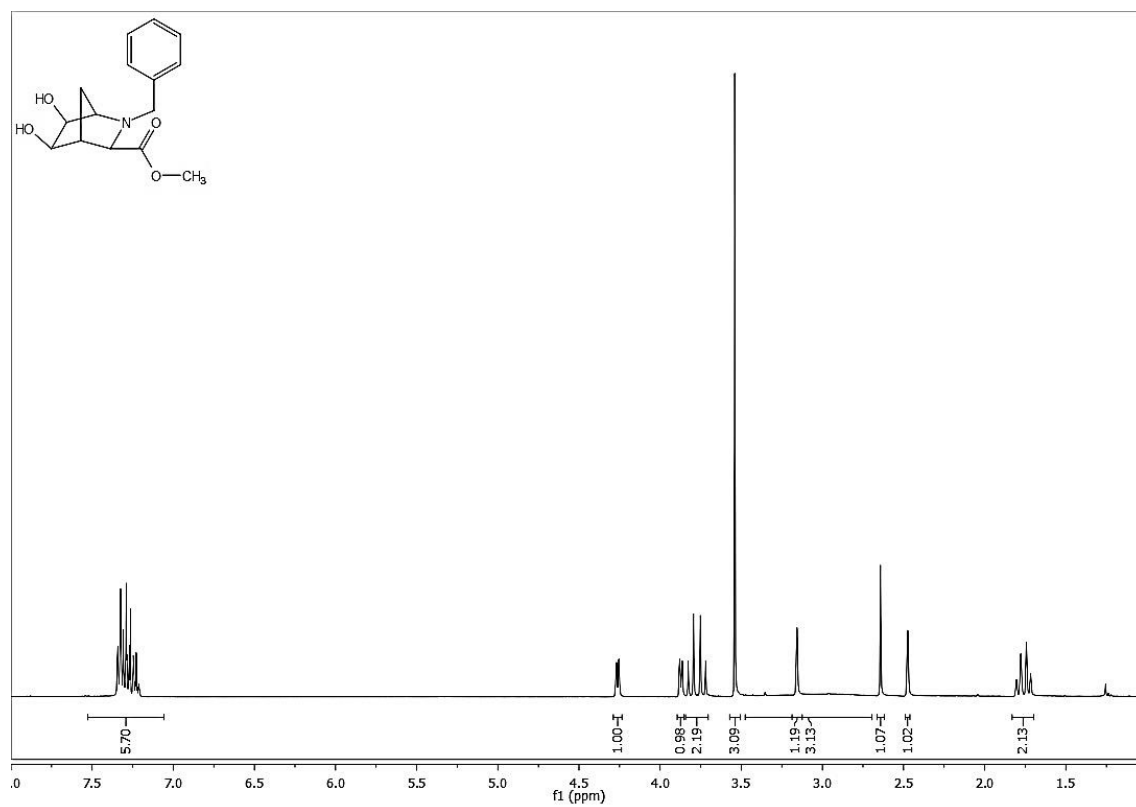


Em um balão de fundo redondo, preparou-se uma solução de **1.2a** (5,22 g, 21,4 mmol) em dioxano/água (3:1 – 40 mL) sobre a qual foram adicionados 5,4 mL (0,108 mmol) uma solução de OsO<sub>4</sub>, 0,02 M em dioxano/água (3:1) seguida de adição de 3,78 g de NOMM (32,2 mmol). O sistema permaneceu em agitação e isolado do meio durante 12 horas, depois do que a mistura foi cuidadosamente filtrada sobre celite/sílica, lavando-se o filtrado com AcOEt, separaram-se as fases. Extraiu-se da fase aquosa com AcOEt (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (2 x 100 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente forneceu um crude escuro que foi purificado por CC. A eluição com uma mistura de hexano/AcOEt (1:2) permitiu reunir as alíquotas que correspondiam à fração de R<sub>f</sub> = 0,31 (hexano/AcOEt – 1:2) que forneceram após evaporação do solvente, 4,57 g de um sólido branco. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H, concordantes com a literatura,<sup>27</sup> confirmou a obtenção do produto com rendimento de 77%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 1.61-1.83 (2H, m, H-7<sub>anti</sub> e H-7<sub>sin</sub>), 2.47 (1H, s, H-1), 2.64 (1H, s, H-4), 3,16 (1H, s, H-3<sub>endo</sub>), 3.54 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (1H, d, *J*=12.9 Hz, NCHaH<sub>b</sub>Ph), 3.81 (1H, d, *J*=13.1 Hz, NCHaH<sub>b</sub>Ph), 3.87 (1H, d, *J*=6.7 Hz, H-5), 4.26 (1H, d, *J*=5.8 Hz, H-6), 7.20-7.36 (5H, m, Ar.)

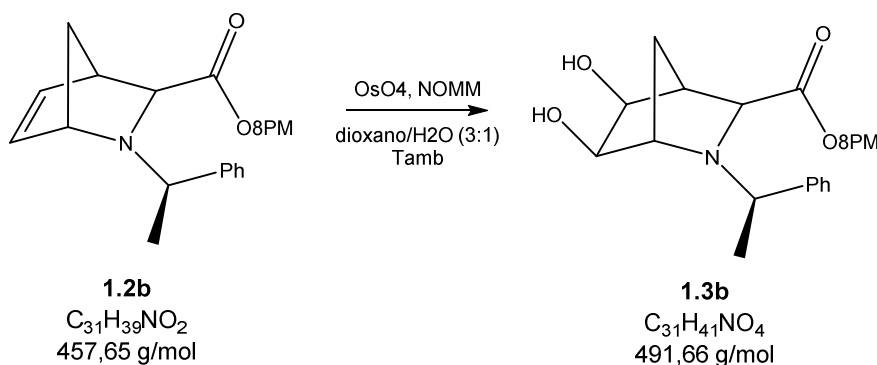
**ESI-MS:** calculado para  $[C_{15}H_{19}NO_4 + H]^+$  278,13, obtido 278.23

**R<sub>f</sub>** = 0,31 (hexano/AcOEt – 1:2)



**b) Di-hidroilação de 1.2b com OsO<sub>4</sub>**

Síntese de (1*S*,3-*exo*,5*S*,6*R*)-*N*-((*R*)-1-feniletil)-5,6-di-hidroxi-2-azabicyclo [2.2.1]heptano-3-carboxilato de (-)-8-fenilmentilo (**1.3b**)



Foi seguido o mesmo procedimento descrito para a síntese de **1.2a**, a partir de 5,36 g de **1.2b** (11,7 mmol), 2,9 mL de solução 0,02 M de OsO<sub>4</sub> (0,058 mmol) e 2,06 g de NOMM (17,6 g). Após purificação [CC – hexano/AcOEt (1:2)] obteve-se 5,42 g de um óleo dourado. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 94%.

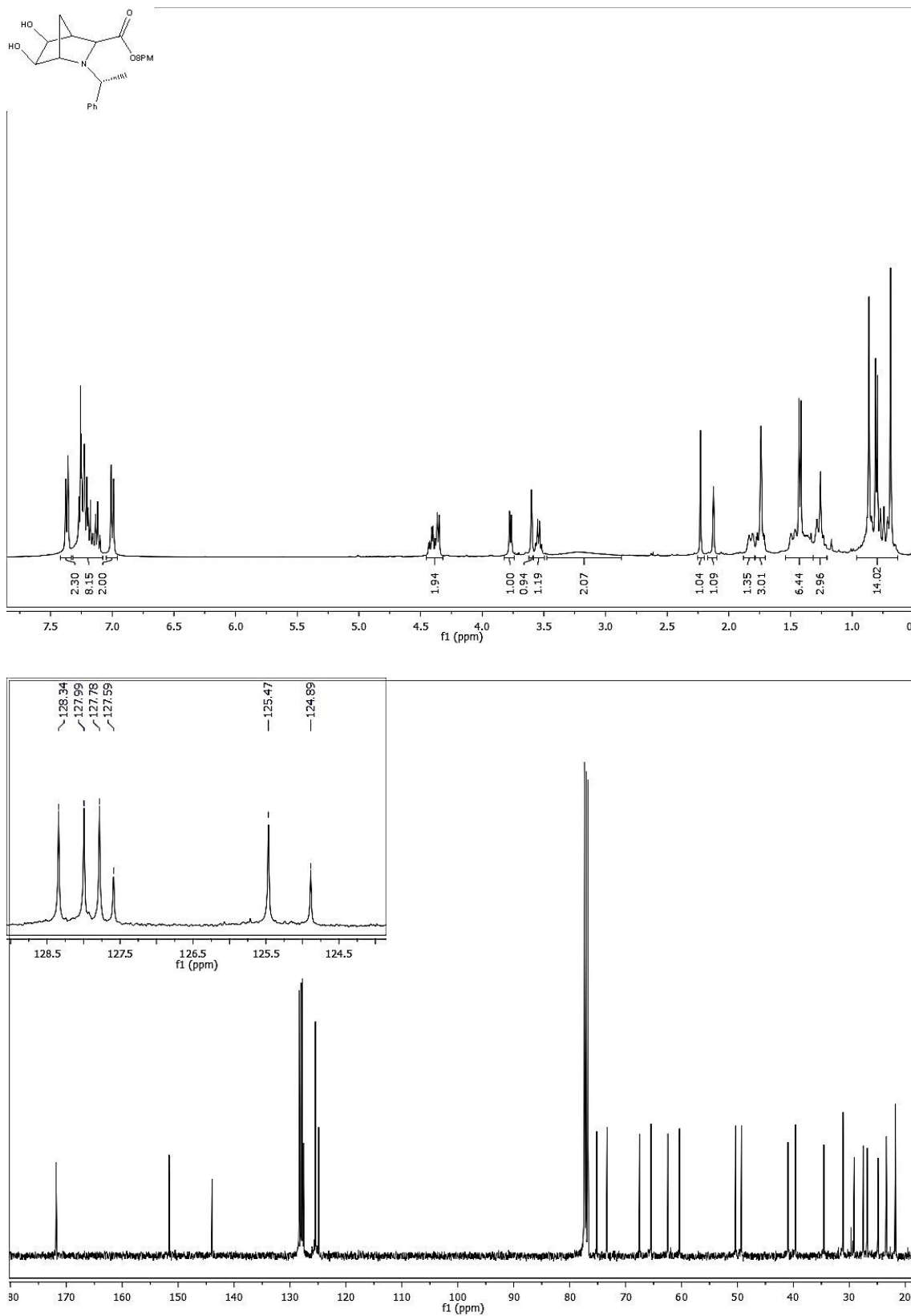
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 0.65-0.89 (3H, m, H-3'a, H-4'a e H-6'a), 0.69 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 0.80 (3H, d, *J*=6.5 Hz, 5'-CH<sub>3</sub>), 0.86 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 1.23-1.30 (2H, m, H-4'b e H-7<sub>anti</sub>), 1.36-1.40 (1H, m, H-5'), 1.42 (3H, d, *J*=6.4 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.46-1.50 (1H, m, H-3'b), 1.74 (2H, m, H-2', H-7<sub>sin</sub>), 1.79-1.86 (1H, m, H-6'b), 2.12 (1H, s, H-3<sub>endo</sub>), 2.23 (1H, s, H-4), 3.22 (2H, sl, 2 xOH), 3.54 (1H, q, *J*=6,3 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 3.60 (1H, s, H-1), 3.77 (1H, d, *J*=6.1 Hz, H-5), 4.31-4.49 (2H, m, H-6 e H-1'), 6.98-7.03 (2H, m, *Harom*), 7.09-7.32 (6H, m, *Harom*), 7.33-7.40 (2H, m, *Harom*).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 21.89 (5'-CH<sub>3</sub>), 23.53 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 25.00 (8'-CH<sub>3</sub>), 26.94 (C-4'), 27.62 (8'-CH<sub>3</sub>), 29.25 (C-7), 31.27 (C-5'), 34.67 (C-3'), 39.75 (C-8'), 41.09 (C-6'), 49.40 (C-3), 50.46 (C-2'), 60.49 NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 62.55 (C-1), 65,57 (C-4), 67,62 (C-6), 73.44 (C-5), 75.29 (C-1'), 124.89, 125.47, 127.59, 127.78, 127.99 e 128.34 (*Carom*), 144.06 (8'-*Cipso*), 151.75 (*Cipso*), 171.93 (C=O)

**ESI-MS:** calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 492,30, obtido 492,33

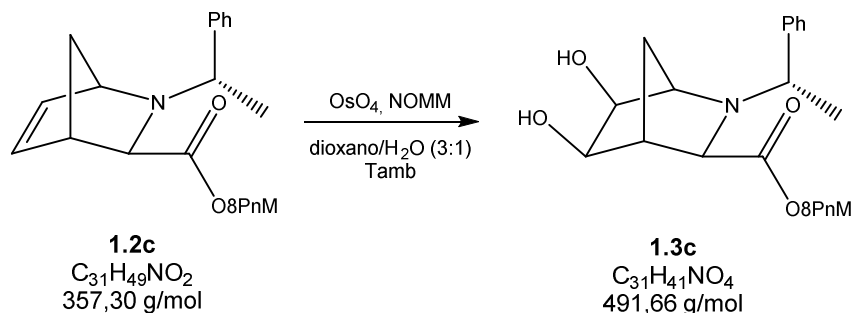
$R_f = 0,54$  (hexano/AcOEt – 1:2)

$[\alpha]_D^{20} = -43.7$  (c1,  $\text{CHCl}_3$ )



**c) Di-hidroilação de 1.2c com OsO<sub>4</sub>**

Síntese de (1*R*,3-*exo*,5*R*,6*S*)-*N*-((*R*)-1-feniletil)-5,6-di-hidroxi-2-azabicyclo [2.2.1]heptano-3-carboxilato de (+)-8-fenilneomentilo (**1.3c**)



Foi seguido o mesmo procedimento descrito para a síntese de **1.2a**, a partir de 6,28 g de **1.2c** (13,5 mmol), 3,5 mL de solução 0,02 M de OsO<sub>4</sub> (0,070 mmol) e 2,37 g de NOMM (20,3 mmol). Após purificação [CC – hexano/AcOEt (1:2)] obteve-se 6,23 g de um óleo dourado. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 94%.

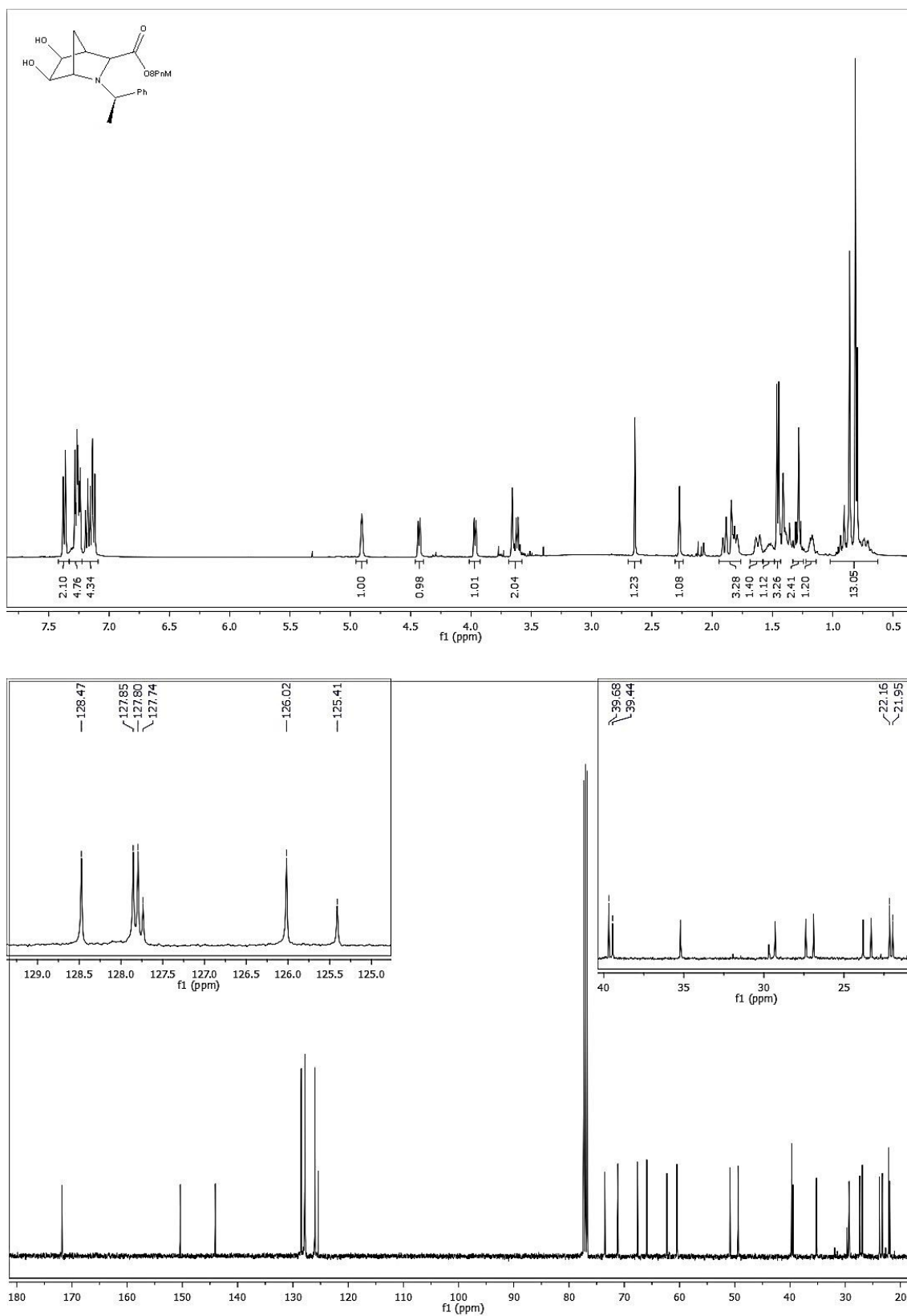
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 0.63-0.76 (1H, m, H-3'a), 0.78 (3H, d, *J*=6.6 Hz, 5'-CH<sub>3</sub>), 0.79 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 0.84 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 0.86-0.94 (1H, m, H-6'a), 1.12-1.18 (1H, m, H-4'a), 1.30-1.40 (2H, m, H-4'b e H-2'), 1.43 (3H, d, *J*=6.5 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.46-1.56 (1H, m, H-5'), 1.60 (1H, d, *J*=12.9 Hz, H-3'b), 1.74-1.83 (2H, m, H-7<sub>anti</sub> e H-6'b), 1.87 (1H, d, *J*=10.8 Hz, H-7<sub>sin</sub>), 2.25 (1H, s, H-3<sub>endo</sub>), 2.62 (1H, s, H-4), 3.03 (2H, sl, 2 xOH), 3.59 (1H, q, *J*=6.5 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 3.63 (1H, s, H-1), 3.94 (1H, d, *J*=6.0 Hz, H-5), 4.41 (1H, d, *J*=6.0 Hz, H-6), 4.88 (1H, s, H-1'), 7.09-7.17 (4H, m, *Harom*), 7.21-7.26 (4H, m, *Harom*), 7.32-7.38 (2H, m, *Harom*).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 22.08 (C-4'), 22.28 (5'-CH<sub>3</sub>), 23.43 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 23.93 (8'-CH<sub>3</sub>), 27.01 (C-5'), 27.50 (8'-CH<sub>3</sub>), 29.42 (C-7), 35.32 (C-3'), 39.56 (C-6'), 39.80 (C-8'), 49.51 (C-3), 51.00 (C-2'), 60.58 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 62.40 (C-1), 66.04 (C-4), 67.74 (C-6), 71.29 (C-1'), 73.63 (C-5), 125.41, 126.02, 127.74, 127.92, 127.85 e 128.47 (*Carom*), 144.16 (8'-*Cipso*), 150.50 (*Cipso*), 171.94 (C=O)

**ESI-MS:** calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 492,30, obtido 492,35

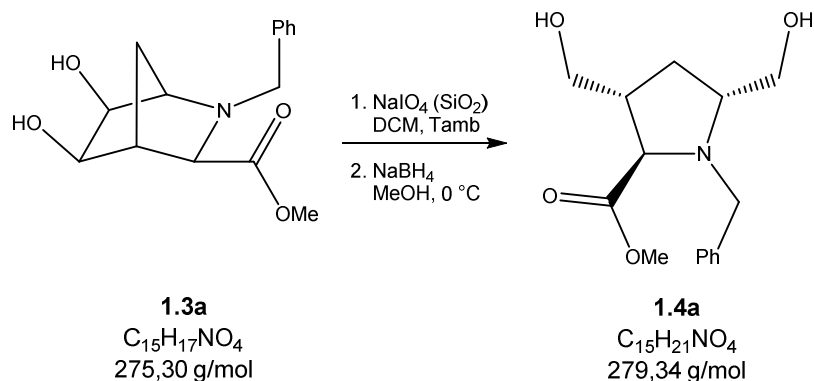
$R_f = 0,54$  (hexano/AcOEt – 1:2)

$[\alpha]_D^{20} = +48.2$  (c1,  $\text{CHCl}_3$ )



**d) Cisão oxidativa seguida de redução de 1.3a**

Síntese de  $(\pm)$ -(2*RS*,3*RS*,5*RS*)-*N*-benzil-3,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (**1.4a**)



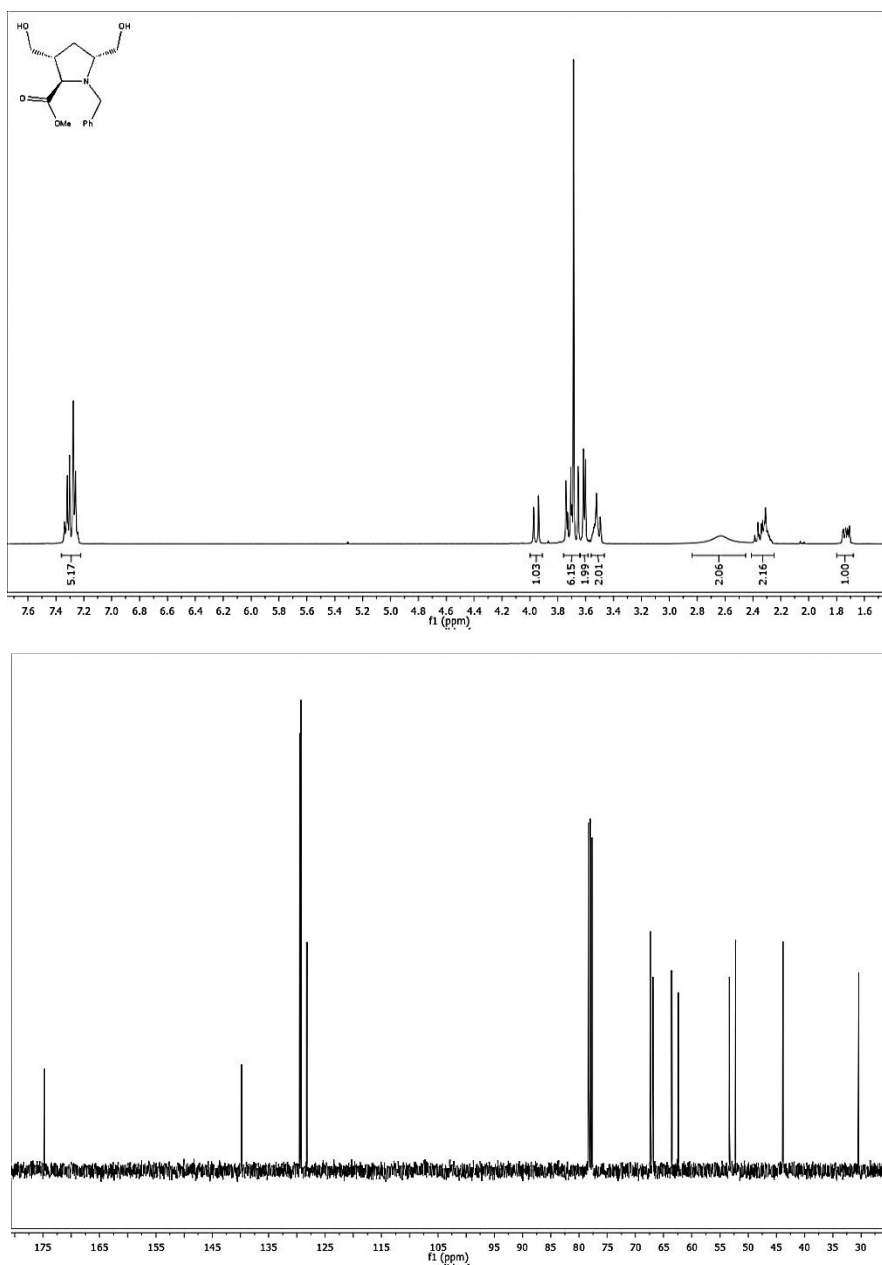
Em um balão de fundo redondo, preparou-se uma solução de **1.3a** (4,57 g, 16,5 mmol) em DCM (20 mL) sobre a qual foram adicionados 20 g de sílica e uma solução de 10,57 g de  $NaIO_4$  (49,44 mmol) em água (10 mL). O sistema foi vigorosamente agitado manualmente durante alguns segundos e permaneceu em agitação magnética durante 4 horas protegido da luz e isolado do meio, tempo necessário para não mais se notar a presença do substrato no meio (TLC). Filtrou-se a mistura sobre celite, lavando-se o filtrado com DCM, evaporou-se o solvente e o crude obtido foi dissolvido em MeOH (50 mL) e sobre essa solução foram adicionadas porções de  $NaBH_4$  até perfazer 3,7 g (98,9 mmol). Deixou-se reagir durante 1 hora. O excesso de metanol foi removido e ao sistema adicionou-se AcOEt (100 mL) e água (100 mL), separaram-se as fases. Extraiu-se da fase aquosa com AcOEt (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (100 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. O crude obtido após evaporação do solvente foi purificado por CC. Eluindo-se com uma mistura de Hexano/AcOEt (1:2), foram reunidas as alíquotas referentes à fração com  $R_f$  0,40 (hexano/AcOEt – 1:2). A evaporação dos solventes forneceu 4,12 g de um óleo dourado. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 90%.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 1.68-1.75 (m, 1H, H-4a); 2.34-2.39 (m, 2H, H-4b e H-3), 2.62 (bs, 2H, 2 x OH), 3.46-3.56 (m, 2H, H-2 e H-5), 3.29 (s, 1H, 3- $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$ ), 3.60 (s, 1H, 3- $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$ ), 3.64 (s, 1H, 5- $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.68-3.75 (m, 2H, 5- $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$  e  $\text{NCH}_a\text{CH}_b\text{Ph}$ ), 3.94 (d,  $J$  13.7 Hz, 1H,  $\text{NCH}_a\text{H}_b\text{Ph}$ ), 7.21-7.34 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ),

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ :** 29.60 (C-4); 43.00 (C-3), 51.42 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.54 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 61.59 (3- $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 62.76 (C-5), 66.05 (5- $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 66.49 (C-2), 127.43 ( $\text{C}_{\text{para}}$ ), 128.46 e 128.68 ( $\text{C}_{\text{orto}}$  e  $\text{C}_{\text{meta}}$ ), 138.98 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 173.94 (C=O),

**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$  280,15, obtido 280,12

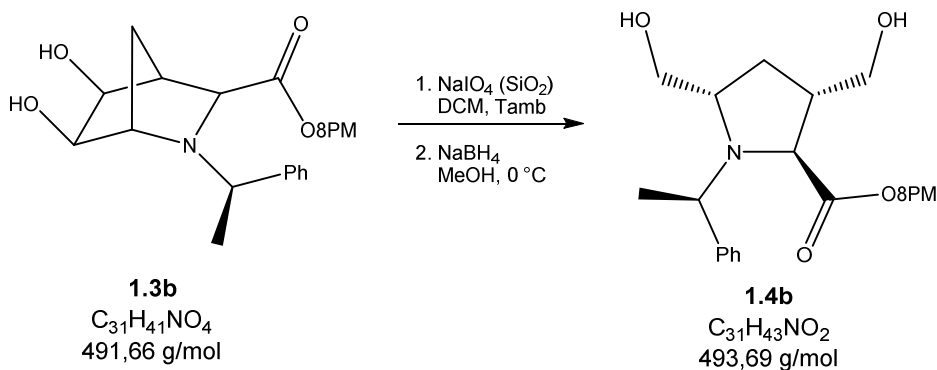
**$R_f$**  = 0.31 (Hexano/AcOEt – 1:2);





**e) Cisão oxidativa seguida de redução de 1.3b,**

Síntese do (2*S*,3*S*,5*S*)-*N*-((1*R*)-feniletil)-3,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-2-carboxilato de (-)-8-fenilmentilo (**1.4b**)



Seguiu-se o mesmo procedimento descrito para a síntese de **1.4a**, a partir de 5,42 g de **1.3b** (11,0 mmol), 7,07g de  $NaIO_4$  (33,1 mmol) e 2,50 g de  $NaBH_4$  (66,1 mmol). Após purificação [CC – hexano/AcOEt (1:2)] obteve-se 5,19 g de um óleo dourado. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 96%.

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 0.81-0.87 (1H, m, H-3'a), 0.89 (3H, d,  $J=6.5$  Hz, 5'-CH<sub>3</sub>), 0.91-0.99 (1H, m, H-6'a), 1.08 (1H, ddd,  $J_1=16.1$  Hz,  $J_2=13.4$  Hz,  $J_3=3.7$  Hz, H-4'a), 1.22 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 1.32 (3H, d,  $J=6.7$  Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.33 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 1.44-1.55 (1H, m, H-5'), 1.56-1.70 (3H, m, H-4'b, H-3'b e H-4a), 1.92-2.00 (1H, m, H-6'b), 2.03-2.18 (3H, m, H-3, H-4b e H-2'), 2.70 (1H, dd,  $J_1=11.8$  Hz,  $J_2=3.5$  Hz, 3-CHaHbOH), 2.89 (1H, dd,  $J_1=11.8$  Hz,  $J_2=1.9$  Hz, 3-CHaHbOH), 3.36-3.43 (2H, m, H-2 e H-5), 3.54 (1H, dd,  $J_1=10.6$  Hz,  $J_2=5.8$  Hz, 5-CHaHbOH), 3.58 (1H, dd,  $J_1=10.6$  Hz,  $J_2=6.4$  Hz, 5-CHaHbOH), 4.20 (1H, q,  $J=6.7$  Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 4.74 (1H, dt,  $J_1=10.6$  Hz,  $J_2=4.1$  Hz, H-1'), 7.16-7.23 (1H, m, Harom), 7.23-7.36 (9H, m, Harom).

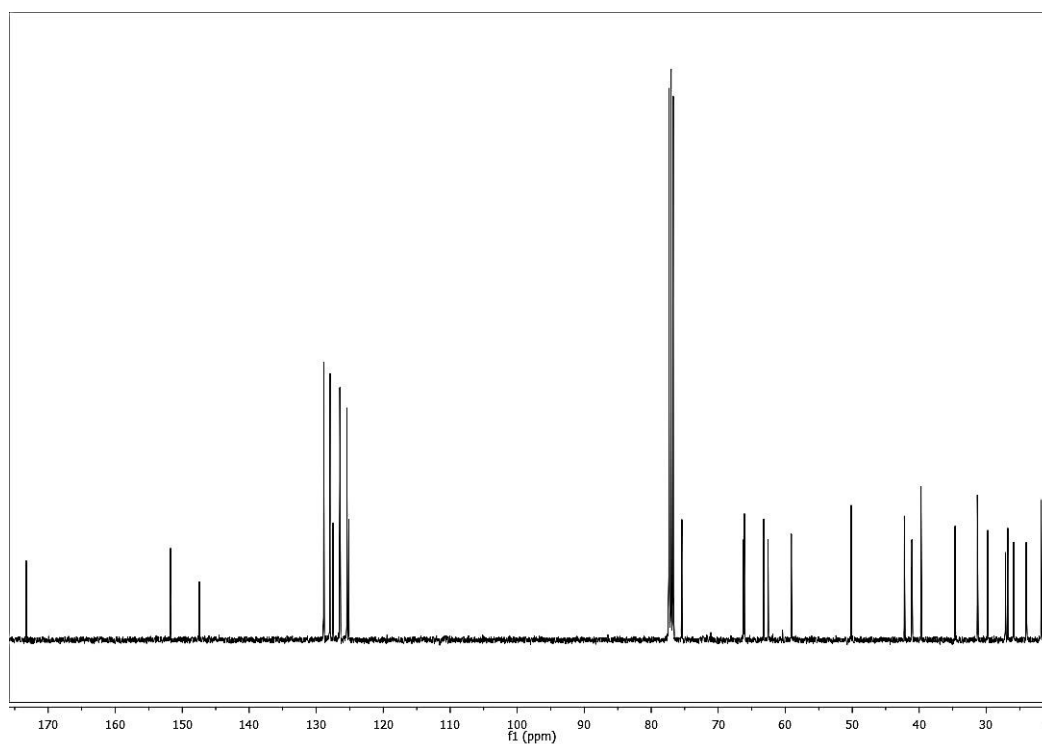
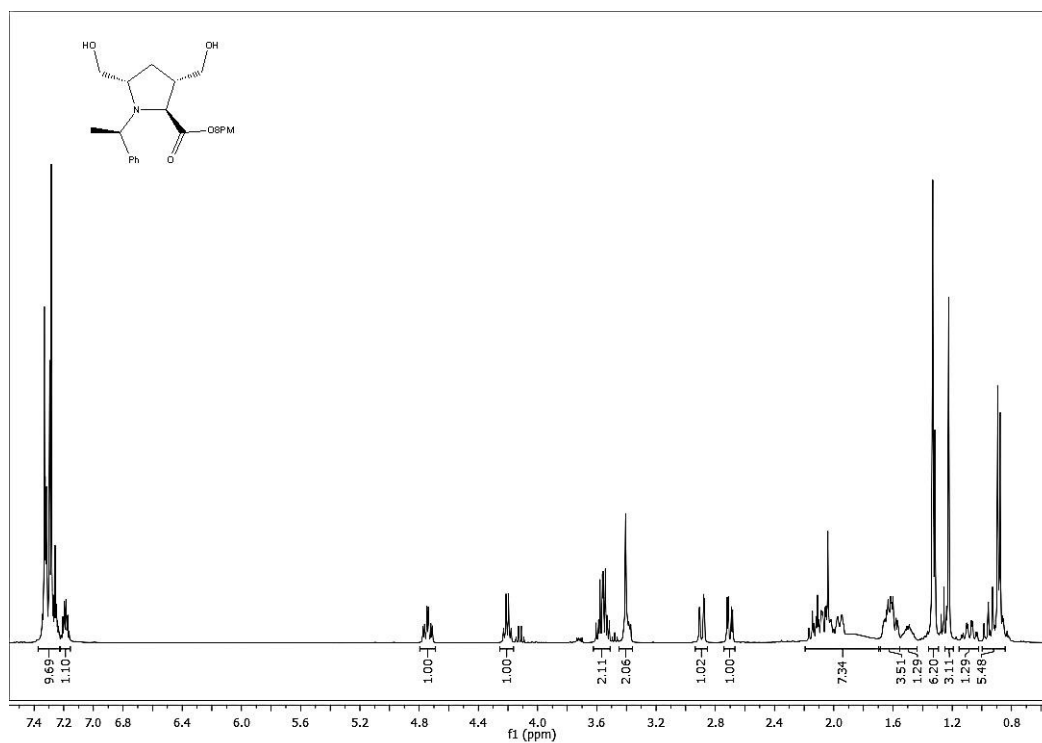
**$^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm):** 21.92 (5'-CH<sub>3</sub>), 24.15 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 26.02 (8'-CH<sub>3</sub>), 26.90 (C-4'), 27.26 (8'-CH<sub>3</sub>), 29.90 (C-4), 31.45 (C-5'), 34.77 (C-3'), 39.86 (C-8'), 41.22 (C-6'), 42.34 (C-3), 50.28 (C-2'), 59.22 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 62.69 (3-CH<sub>2</sub>OH), 63.33 (C-5), 66.22 (C-2), 66.36 (5-CH<sub>2</sub>OH), 75.56 (C-1'),

125.27, 125.55, 126.59, 127.62, 128.07, 129.00 (*Carom*), 147.56 (8'-*Cipso*), 151.87 (*Cipso*), 173.41 (C=O)

**ESI-MS:** calculado para  $[C_{31}H_{43}NO_2 + H]^+$  494.32, obtido, 494.40

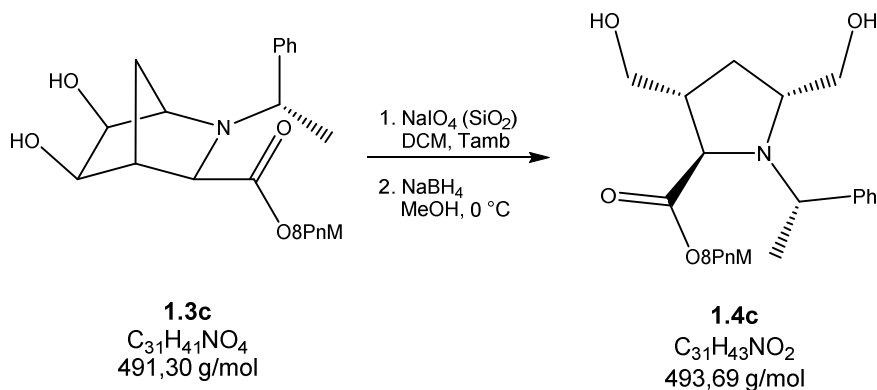
$R_f = 0.55$  (Hexano/AcOEt – 1:2)

$[\alpha]_D^{20} = -28.7$  (c1,  $CHCl_3$ )



### f) Cisão oxidativa seguida de redução de **1.3c**,

Síntese do (2*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((1*S*)-feniletil)-3,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-2-carboxilato de (+)-8-fenilneomentilo (**1.4c**)



Seguiu-se o mesmo procedimento descrito para a síntese de **1.4a**, a partir de 6,23 g de **1.3c** (12,7 mmol), 8,13 g de NaIO<sub>4</sub> (38,01 mmol) e 2,88 g de NaBH<sub>4</sub> (76,03 mmol). Após purificação [CC – hexano/AcOEt (1:2)] obteve-se 5,33 g de um óleo dourado. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 85%.

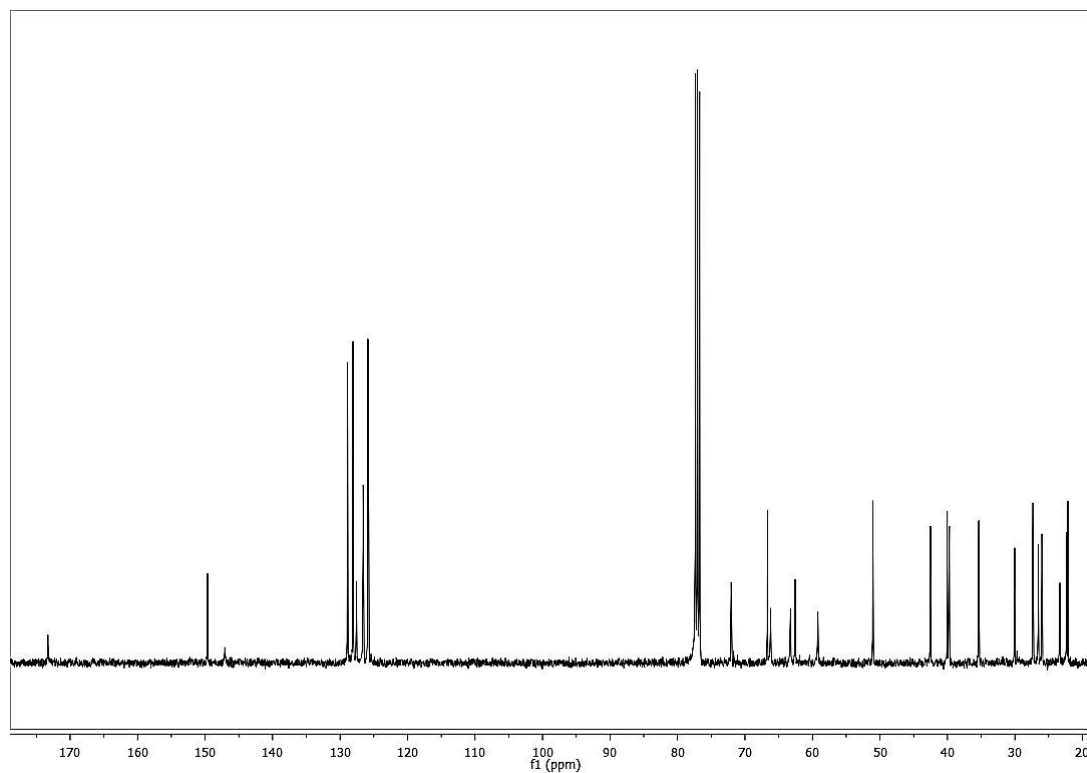
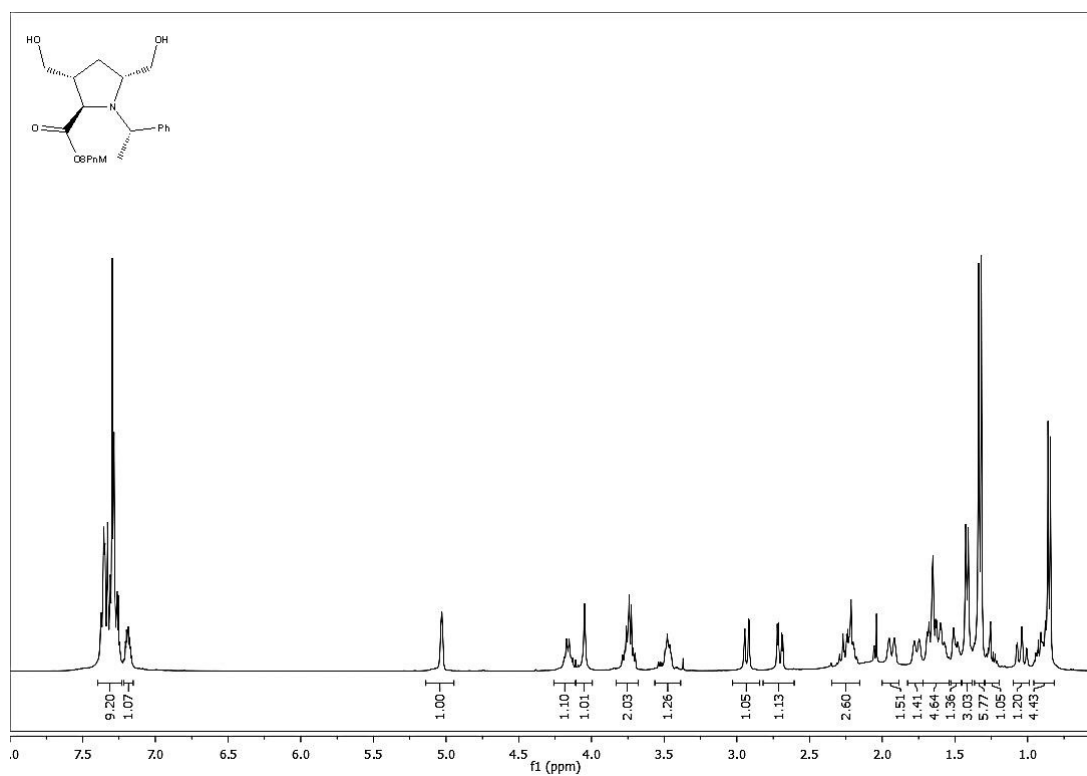
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 0.85 (3H, d, *J*=6.6 Hz, 5'-CH<sub>3</sub>), 0.87-0.96 (1H, m, H-3'a), 0.98-1.11 (1H, m, H-6'a), 1.32 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 1.34 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 1.42 (3H, d, *J*=6.7 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.46-1.53 (1H, m, H-4'a), 1.58-1.72 (4H, m, H-2', H-4'b, H-5' e H-4a), 1.72-1.82 (1H, m, H-3'b), 1.89-1.99 (1H, m, H-6'b), 2.16-2.32 (2H, m, H-3 e H-4b), 2.70 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=11.8 Hz, *J*<sub>2</sub>=3.4 Hz, 3-CHaHbOH), 2.93 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=11.8 Hz, *J*<sub>2</sub>=1.6 Hz, 3-CHaHbOH), 3.44-3.51 (1H, m, H-5), 3.68-3.81 (2H, m, 5-CH<sub>2</sub>OH), 4.05 (1H, s, H-2), 4.16 (1H, q, *J*=6.7 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 5.03 (1H, s, H-1'), 7.14-7.23 (1H, m, *Harom*), 7.23-7.41 (9H, m, *Harom*).

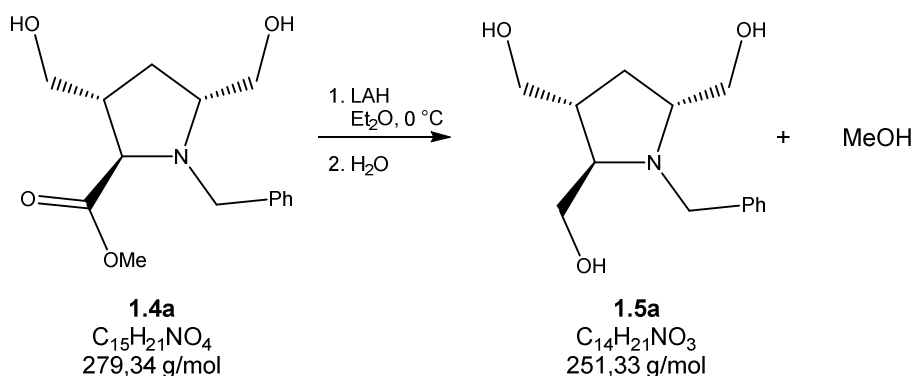
**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 22.27 (5'-CH<sub>3</sub>), 22.47 (C-4'), 23.47 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 26.11 (8'-CH<sub>3</sub>), 26.67 (8'-CH<sub>3</sub>), 27.45 (C-5'), 30.16 (C-4), 35.47 (C-3'), 39.84 (C-8'), 40.16 (C-6'), 42.65 (C-3), 51.18 (C-2'), 59.32 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 62.69 (3-CH<sub>2</sub>OH), 63.38 (C-5), 66.34 (5-CH<sub>2</sub>OH), 66.79 (C-2), 72.16 (C-1'), 125.88, 126.01, 126.69, 127.71, 128.21, 129.01 (*Carom*), 147.20 (8'-*Cipso*), 149.75 (*Cipso*), 173.43 (C=O)

**ESI-MS:** calculado para  $[C_{31}H_{43}NO_2 + H]^+$  494.32, obtido, 494.35

$R_f = 0.55$  (Hexano/AcOEt – 1:2)

$[\alpha]_D^{20} = +21.2$  (c1,  $CHCl_3$ )



**g) Redução do Aminoéster 1.4a com LAH**Síntese (2*RS*,3*RS*,5*RS*)-*N*-benzil-2,3,5-tris(hidroximetil)pirrolidina (**1.5a**)

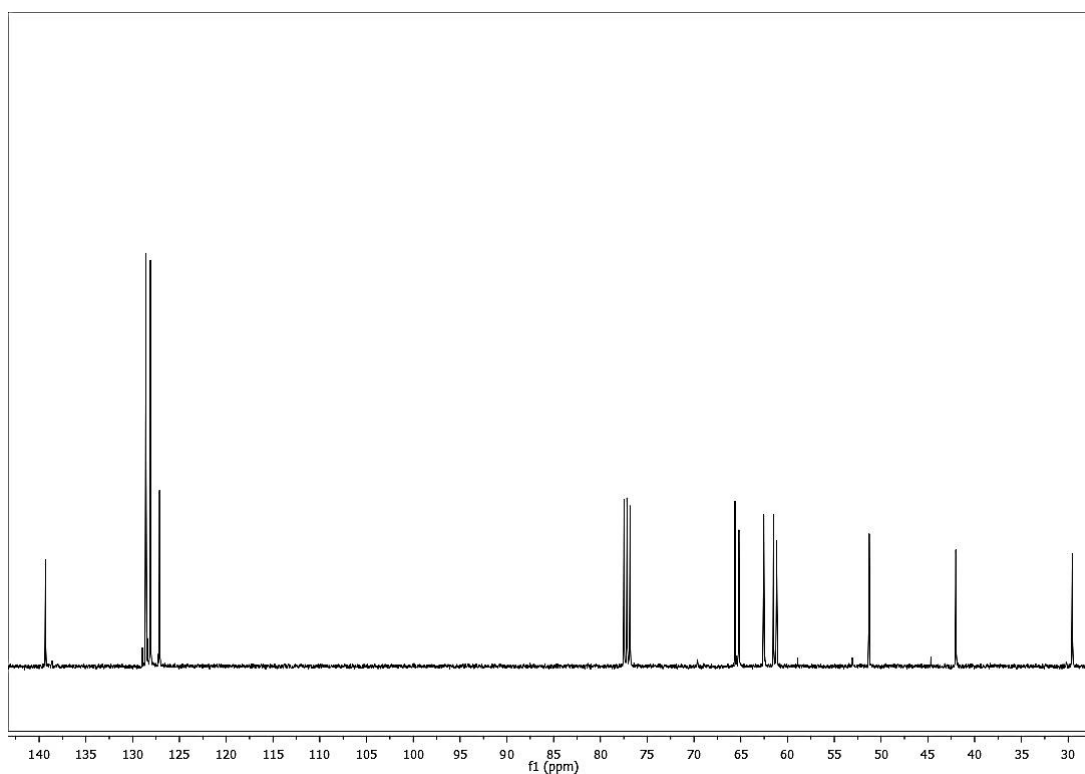
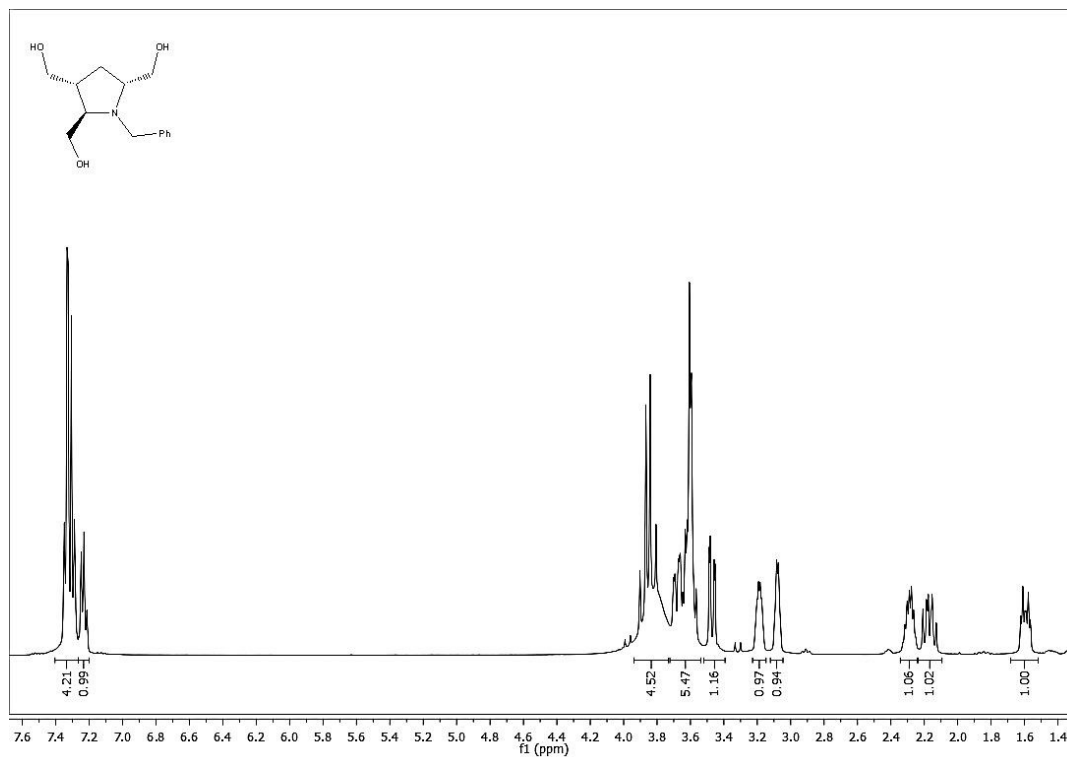
Em um balão de fundo redondo, isolado do meio sob atmosfera de árgon, preparou-se uma solução de **1.4a** (0,36 g, 1,3 mmol), em  $Et_2O$  anido (20 mL), arrefeceu-se o sistema em banho de gelo e, sobre a solução, adicionou-se às porções o agente redutor, LAH, (0,29 g, 7,8 mmol). O sistema permaneceu em agitação sob atmosfera inerte, durante 2 horas. Ao fim das quais, adaptou-se uma ampola de adição através da qual, fez-se gotejar 10 mL de MeOH e 10 mL de água. Separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com AcOEt (3 x 100 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (2 x 200 mL) e solução saturada de cloreto sódio (100 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente, forneceu um crude dourado que foi purificado por CC. Eluindo-se com AcOEt, foi recolhida uma fração de  $R_f$  0,43 (AcOEt) que foi desprezada. A posterior eluição com uma mistura de DCM/MeOH (9:1) permitiu isolar a fração de  $R_f$  0,11 (AcOEt) que forneceu após eliminação dos solventes, 0,18 g um óleo transparente. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 55%.

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 1.59 (1H, dt,  $J_1=10.4$  Hz,  $J_2=4.9$  Hz, H-4a), 2.10-2.25 (1H, m, H-4b), 2.29 (1H, dt,  $J_1=10.4$  Hz,  $J_2=5.3$  Hz, H-3), 3.08 (1H, d,  $J=4.2$  Hz, H-5), 3.19 (1H, d,  $J=7.1$  Hz, H-2), 3.46 (1H, dd,  $J_1=9.3$  Hz,  $J_2=4.7$  Hz, 3-CHaHbOH), 3.54-3.73 (6H, m, 2-CH<sub>2</sub>OH, 3-CHaHbOH, 5-CH<sub>2</sub>OH, NCHaHbOH), 3.77-3.92 (4H, m + sl, NCHaHbPh e 3 x OH), 7.20-7.27 (1H, m, Harom), 7.27-7.37 (4H, m, Harom).

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ :** 29,56 (C-4), 42.00 (C-3), 51.28 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 61.16 (3- $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 61.50 (C-5), 62.54 (2- $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 65.20 (C-2), 65.62 (5- $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 127.12 (*Cpara*), 128.10 (*Corto*), 128.50 (*Cmeta*), 139.31 (*Cipso*)

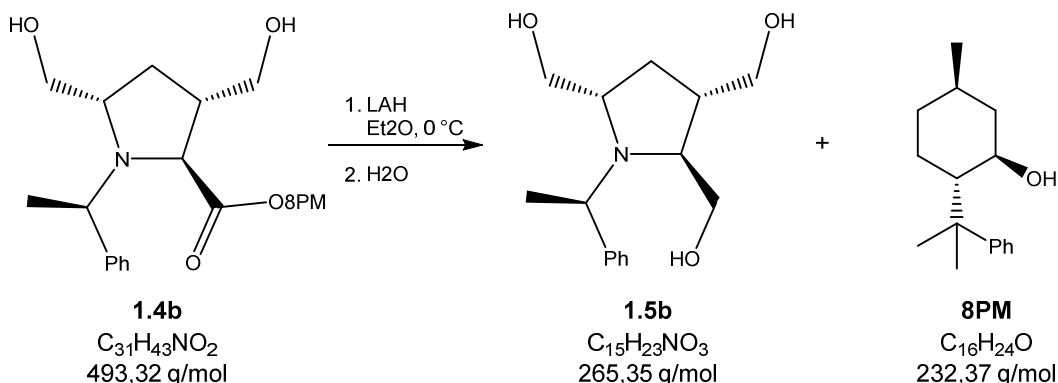
**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$  252,15, Obtido: 252,15

**$R_f$  = 0,11 (AcOEt)**



## h) Redução do Aminoéster 1.4b com LAH

Síntese de (2*S*,3*S*,5*S*)-*N*-((*R*)-feniletil)-2,3,5-tris(hidroximetil)pirrolidina (1.5b)



Seguiu-se o mesmo procedimento descrito para a síntese de **1.5a**, a partir de 0,28 g de **1.4b** (0,56 mmol) e 0,13 g de LAH (3,4 mmol). O crude obtido foi purificado por CC, eluindo-se com AcOEt, foi recolhida uma fração de R<sub>f</sub> 0,84 (AcOEt) referente ao auxiliar quiral, **8PM** (0.123g, 95%), que foi armazenada. A posterior eluição com uma mistura de DCM/MeOH (9:1) permitiu isolar a fração de R<sub>f</sub> 0,17 (AcOEt) que forneceu após eliminação dos solventes, 96 mg um óleo transparente. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 65%.

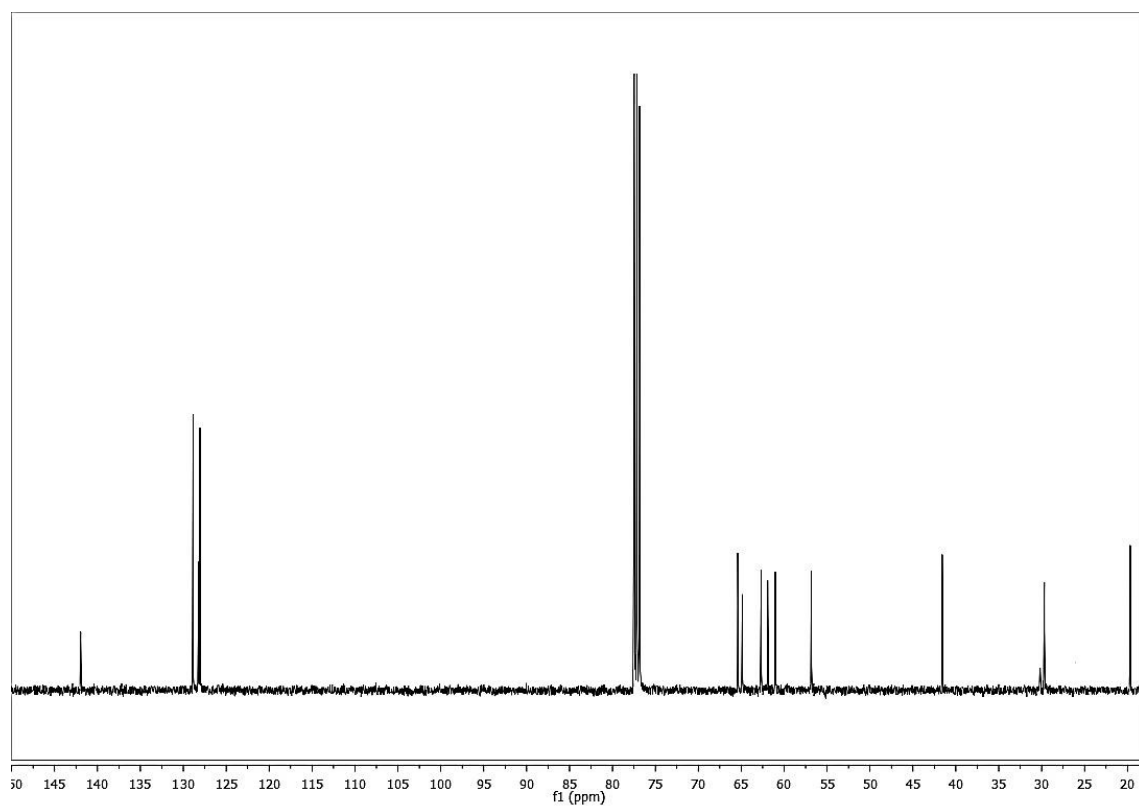
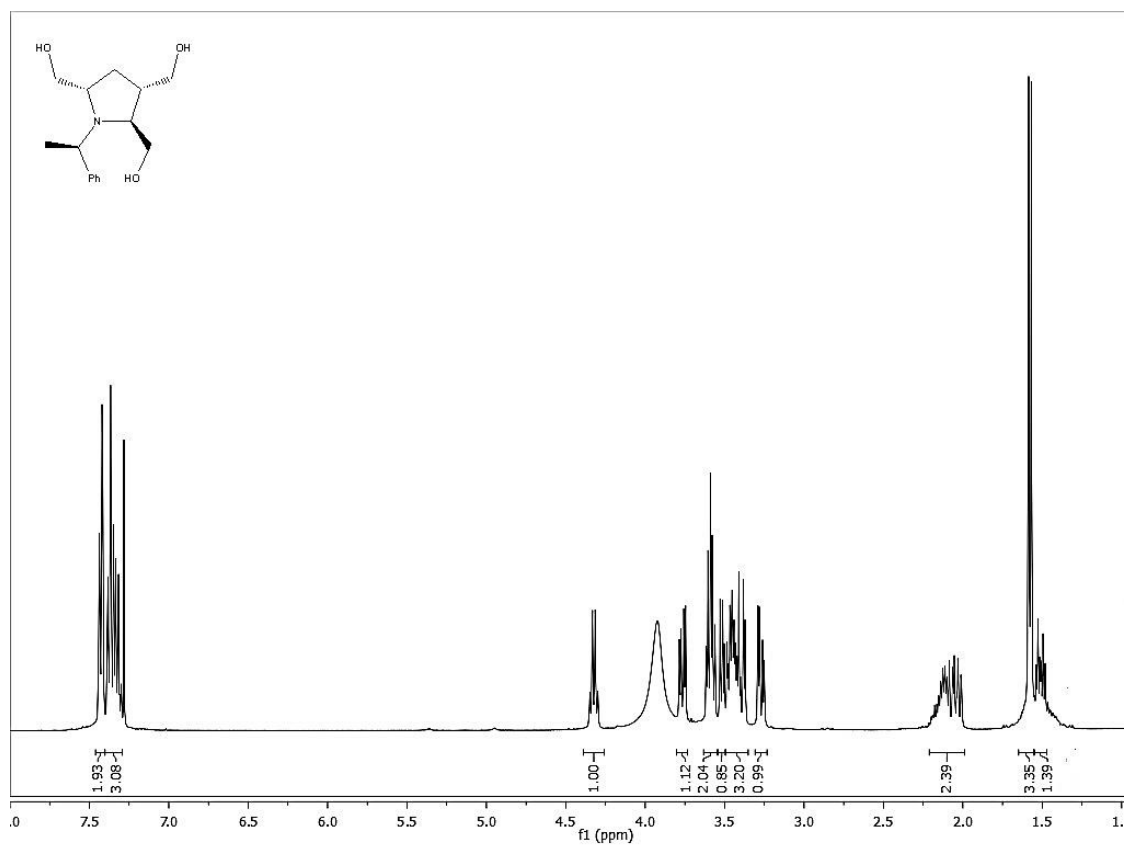
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 1.43-1.53 (1H, m, H-4a), 1.56 (3H, d, *J*=6.8 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.95-2.21 (2H, m, H-4b e H-3), 3.25 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=11.5 Hz, *J*<sub>2</sub>=4.1 Hz, 2-CHaHbOH), 3.34-3.53 (4H, m, H-2, H-5, 2-CHaHbOH e 5-CHaHbOH), 3.54-3.61 (2H, m, 3-CHaHbOH e 5-CHaHbOH), 3.75 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=11.1 Hz, *J*<sub>2</sub>= 4,5 Hz, 3-CHaHbOH), 4.31 (1H, q, *J*=6.7 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 7.28-7.44 (5H, m, Harom)

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 19.69 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 29.69 (C-4), 41.59 (C-3), 56.83 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 61.02 (3-CH<sub>2</sub>OH), 61.92 (C-5), 62.67 (2-CH<sub>2</sub>OH), 64,87 (C-2), 65.39 (5-CH<sub>2</sub>OH), 128.06 (C<sub>meta</sub>), 128.21 (C<sub>para</sub>), 128.86 (C<sub>orto</sub>), 141.96 (C<sub>ipso</sub>).

**ESI-MS:** calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 266.17, obtido 266,18

$R_f = 0,17$  (AcOEt)

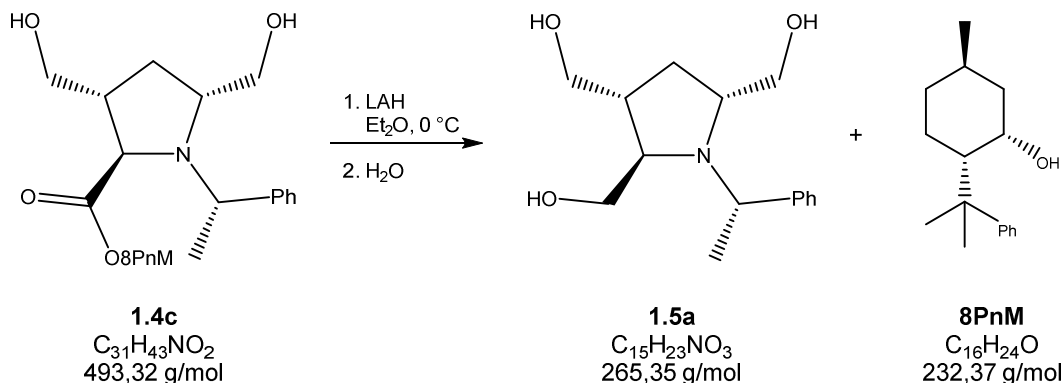
$[\alpha]_D^{20} = -10,7$  (c1,  $\text{CHCl}_3$ )





### i) Redução do Aminoéster 1.4c com LAH

Síntese de (2*R*,3*R*,5*R*)-*N*-((*S*)-feniletil)-2,3,5-tris(hidroximetil)pirrolidina (**1.5c**)

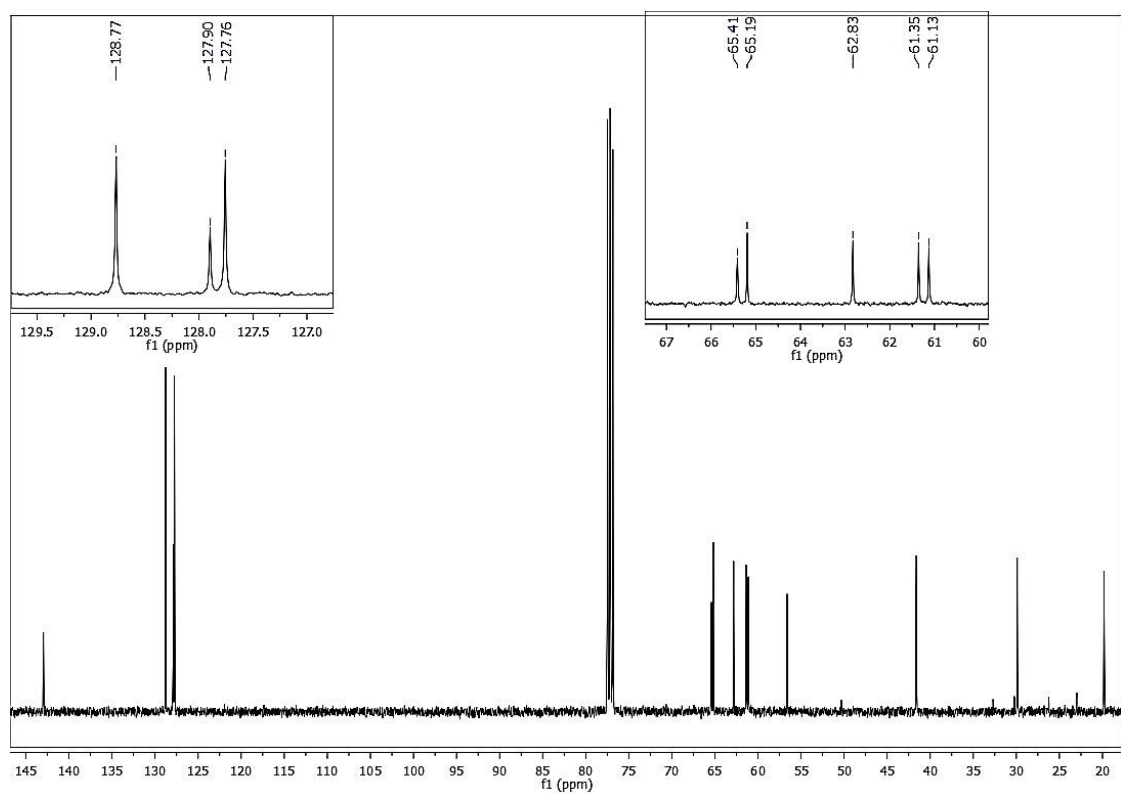
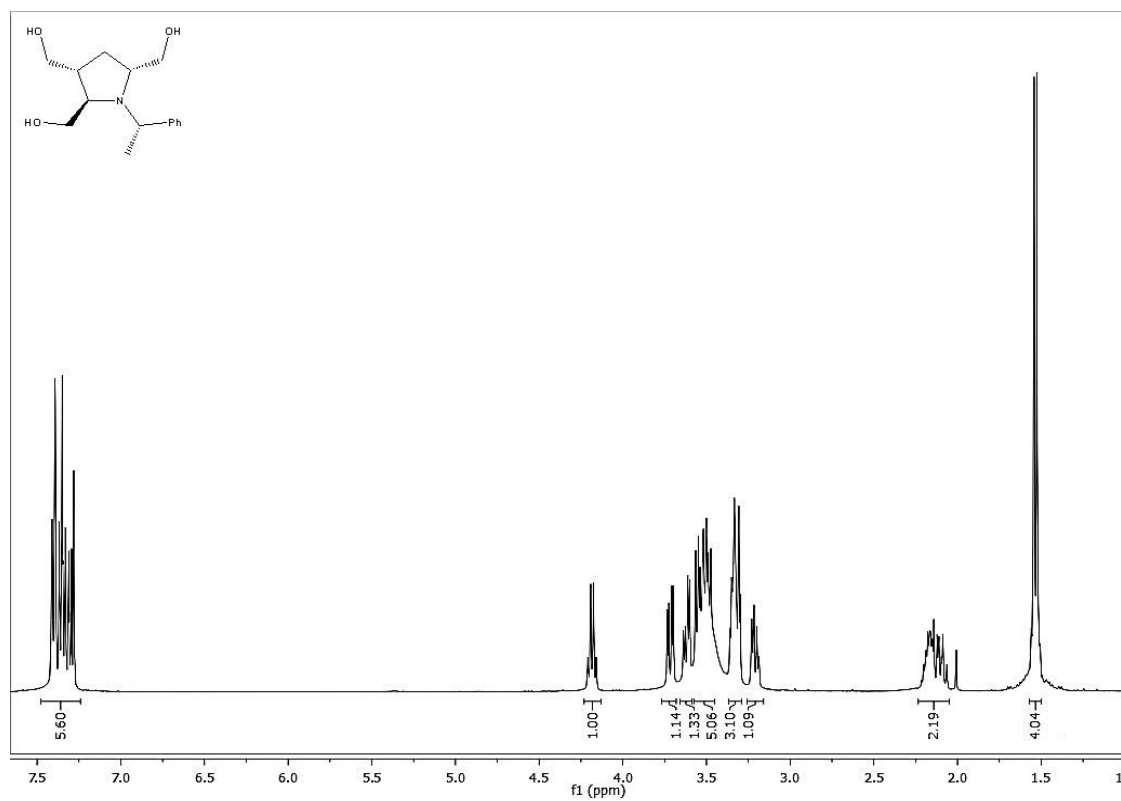


Seguiu-se o mesmo procedimento descrito para a síntese de **1.5a**, a partir de 0,43 g de **1.4c** (0,87 mmol) e 0,19 g de LAH (5,2 mmol). O crude obtido foi purificado por CC, eluindo-se com AcOEt, foi recolhida uma fração de R<sub>f</sub> 0,82 (AcOEt) referente ao auxiliar quiral, **8PNM** (0,194 g, 96%), que foi armazenada. A posterior eluição com uma mistura de DCM/MeOH (9:1) permitiu isolar a fração de R<sub>f</sub> 0,18 (AcOEt) que forneceu após eliminação dos solventes, 91 mg um óleo transparente. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 40%.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 1.52 (4H, d + m, *J*=6.7 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph e H-4a), 2.04-2.21 (2H, m, H-4b e H-3), 3.19 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=12.0 Hz, *J*<sub>2</sub>=5.1 Hz, 2-CHaHbOH), 3.27-3.27 (3H, m, H-2, H-5 e 2-CHaHbOH), 3.39-3.57 (m, 5H, 3-CHaHbOH, 5-CHaHbOH, 3 xOH), 3.62 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=10.5 Hz, *J*<sub>2</sub>=4.5 Hz, 5-CHaHbOH), 3.70 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=10.8 Hz, *J*<sub>2</sub>=3.7 Hz, 3-CHaHbOH), 4.17 (1H, q, *J*=6.7 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 7.25-7.43 (5H, m, *Harom*)

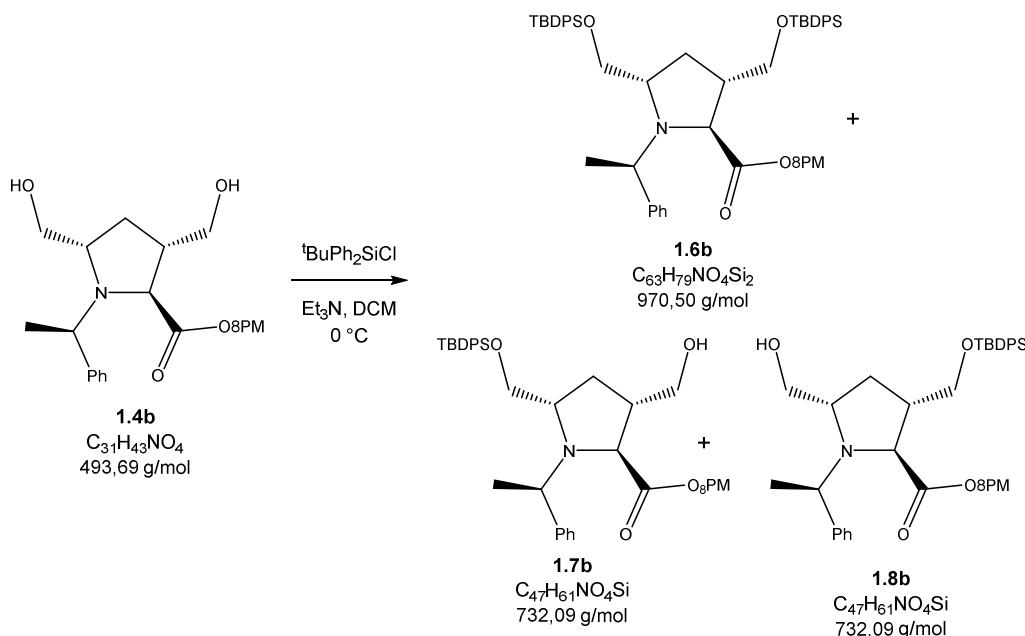
**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 19,83 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 29,90 (C-4), 41.61 (C-3), 56.61 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 61.13 (3-CH<sub>2</sub>OH), 61.35 (C-5), 62.83 (2-CH<sub>2</sub>OH), 65.19 (C-2), 65.41 (5-CH<sub>2</sub>OH), 127.76 (*Cmeta*), 127.90 (*Cpara*), 128.77 (*Corto*), 142.96 (*Cipso*)

**ESI-MS:** calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 266.17, obtido 266,18

$R_f = 0,17$  (AcOEt) $[\alpha]_D^{20} = +10,3$  (c1,  $\text{CHCl}_3$ )

### 1.9.3. Obtenção dos amino-trióis pirrolidínicos (1.5a, 1.5b e 1.5c) regioseletivamente protegidos

#### a) Sililação do aminoéster de 1.4b com $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$



Em um balão de fundo redondo, isolado do meio sob atmosfera de árgon, preparou-se uma solução de **1.4b** (0,69 g, 1,4 mmol) em DCM anidro (30 mL), sobre a qual foram adicionados  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,20 mL, 1,4 mmol) e cloreto de *tert*-butildifenilsilano (0,36 mL, 1,4 mmol). O sistema permaneceu em agitação durante 48 horas. Ao sistema foram adicionados 50 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e separaram-se as fases, extraiu-se da fase aquosa com DCM (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (100 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente forneceu um crude que foi purificado por CC. Eluindo-se com uma mistura de Hexano/ $\text{AcOEt}$  (1:1), foram reunidas as alíquotas que correspondiam às frações de  $R_f$  0,85, 0,48, 0,45, 0,28 (hexano/ $\text{AcOEt}$  – 1:1). A análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção de quatro produtos, o derivado dissililado **1.6b** (12%), os derivados monossililados **1.7b** e

**1.8b**, com o mesmo R<sub>f</sub>, (34%) e o aminoéster de partida **1.4b** (44%). A fração de R<sub>f</sub> 0,45 representava o <sup>t</sup>BuPh<sub>2</sub>SiH remanescente.

**Derivado dissililado 1.6b**

(2*S*,3*S*,5*S*)-3,5-bis(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-((*R*)-1-feniletil)pirrolidina-2-carboxilato de (-)-8-fenilmentilo

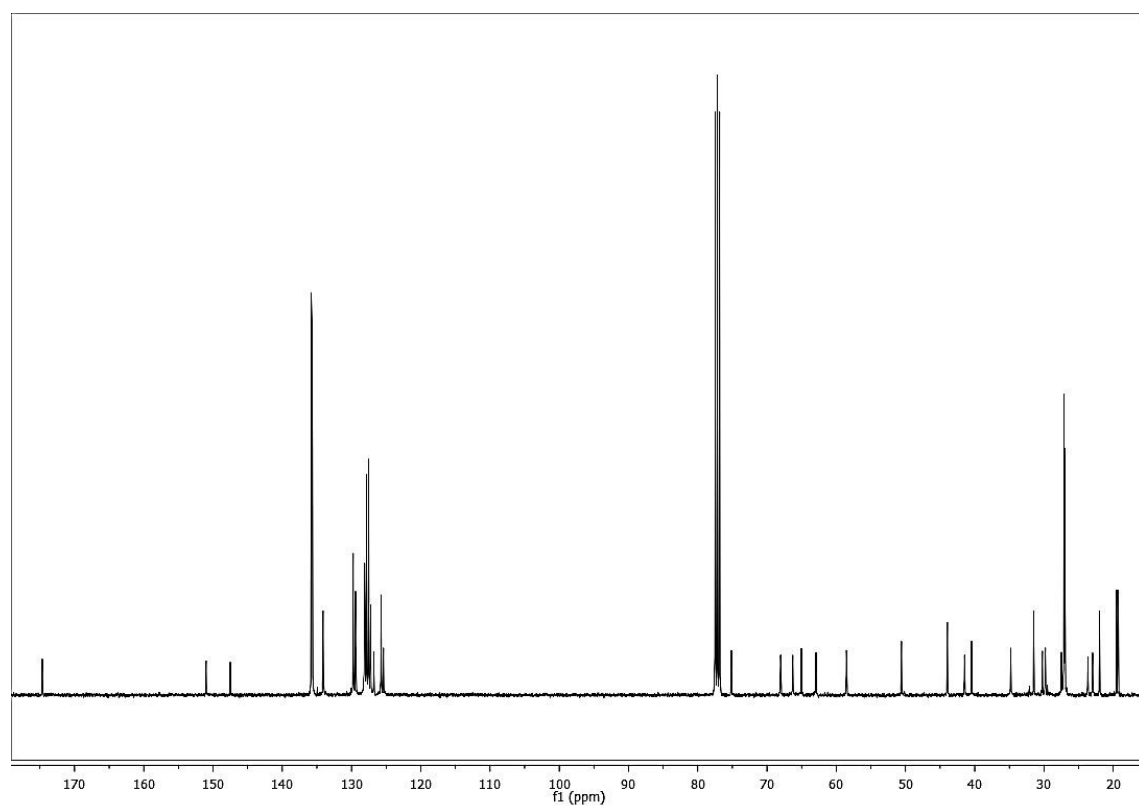
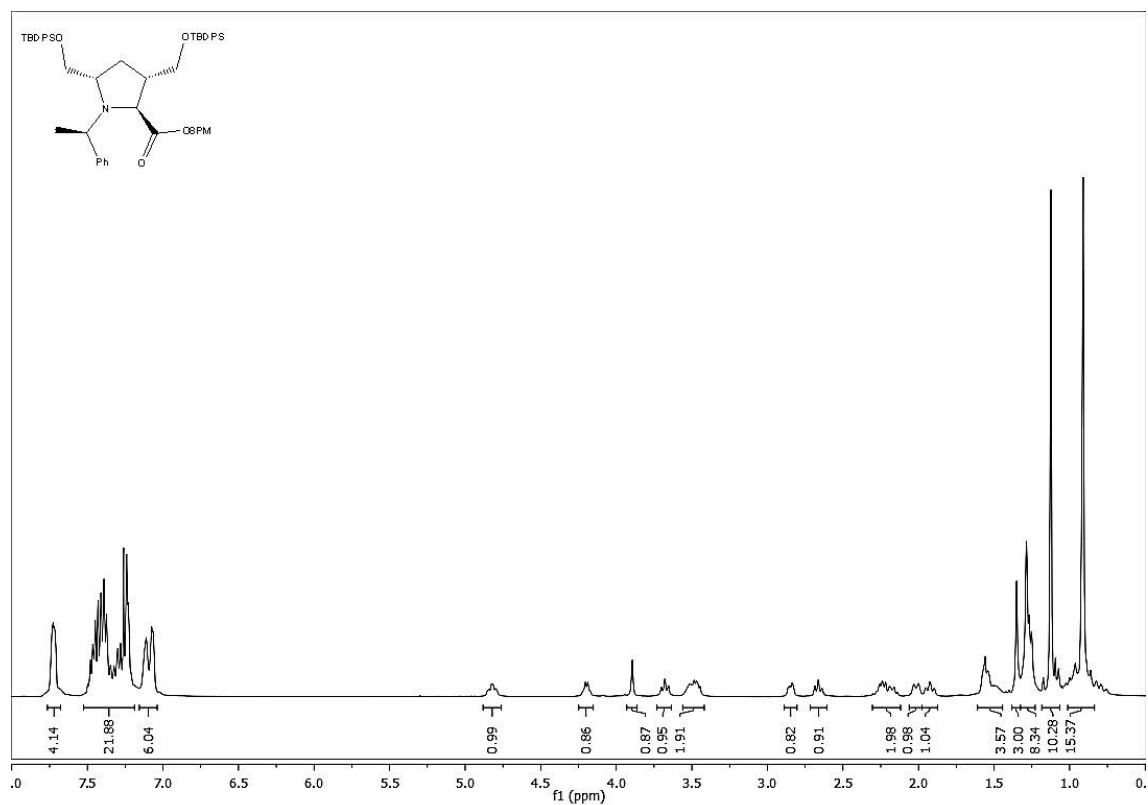
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 0.75-1.00 (6H, m, H-3'a, H-4'a, 5'-CH<sub>3</sub> e H-6'a), 0.91 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.07-1.17 (1H, m, H-4'b), 1.12 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.20-1.39 (6H, m, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph e 8'-CH<sub>3</sub>), 1.35 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 1.44-1.62 (3H, m, H-3'b, H-5' e H-4a), 1.92 (1H, t, *J*=10.2 Hz, H-2'), 2.02 (1H, d, *J*=11.6 Hz, H-6'b), 2.13-2.30 (2H, m, H-3 e H-4b), 2.66 (1H, t, *J*=9.3 Hz, 3-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.80-2.90 (1H, m, 3-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.42-3.57 (2H, m, H-5 e 5-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.68 (1H, t, *J*=9.3 Hz, 5-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.89 (1H, s, H-2), 4.20 (1H, q, *J*=6.4 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 4.82 (1H, dt, *J*<sub>1</sub>=10.1 Hz, *J*<sub>2</sub>=3.3 Hz, H-1'), 7.04-7.16 (6H, m, *Harom*), 7.19-7.51 (20H, m, *Harom*), 7.66-7.80 (4H, m, *Harom*).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 19.25 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.51 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.98 (5'-CH<sub>3</sub>), 22.98 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 23.66 (8'-CH<sub>3</sub>), 27.01 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.12 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.48 (C-4'), 29.80 (C-4), 30.23 (8'-CH<sub>3</sub>), 31.49 (C-5'), 34.80 (C-3'), 40.45 (C-8'), 41.47 (C-6'), 43.95 (C-3), 50.59 (C-2'), 58.51 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 62.93 (C-5), 65.02 (C-2), 66.28 (5-CH<sub>2</sub>), 68.02 (3-CH<sub>2</sub>), 75.12 (C-1'), 125.38, 125.74, 126.79, 127.23, 127.52, 127.81, 127.83, 128.10, 128.14, 129.42, 129.77, 134.13, 135.82, (*Carom*), 147.51 (8'-*Cipso*), 151.01 (*Cipso*), 174.67 (C=O).

**ESI-MS:** calculado para [C<sub>63</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 970,55, obtido 970,72

**R<sub>f</sub>** = 0,85 (hexano/AcOEt – 1:1)

[α]<sub>D</sub><sup>20 °C</sup> = -12.8 (c1, CHCl<sub>3</sub>)



Derivado monossililado **1.7b** (maioritário)

(2*S*,3*S*,5*S*)-3-(hidroximetil)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-((*R*)-1-feniletil) pirrolidina-2-carboxilato de (-)-8-fenilmentilo

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 0.75-0.86 (1H, m, H-3'a), 0.91 (3H, d, *J*=6.4 Hz, 5'-CH<sub>3</sub>), 0.94-1.05 (2H, m, H-4'a e H-6'a), 1.15 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.24-1.34 (4H, m, H-4'b e NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.29 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 1.37 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 1.39-1.68 (3H, m, H-4a, H-5' e H-3'b), 1.90-2.04 (2H, m H-2' e H-6'b), 2.10-2.19 (1H, m, H-4b), 2.22-2.30 (1H, m, H-3), 2.60 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=11.7 Hz, *J*<sub>2</sub>=3.3 Hz, 3-CHaHb), 2.83 (1H, d, *J*=11.6 Hz, 3-CHaHb), 3.42 (1H, m, H-5), 3.60 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=9.9 Hz, *J*<sub>2</sub>=5.9 Hz, 5-CHaHb), 3.74 (1H, ta, *J*=9.9 Hz, 5-CHaHb), 4.01 (1H, s, H-2), 4.17 (1H, q, *J*=6.6 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 4.85 (1H, dt, *J*<sub>1</sub>=10.5 Hz, *J*<sub>2</sub>=4.2 Hz, H-1'), 7.07-7.14 (m, *Harom*), 7.23-7.32 (m, *Harom*), 7.38-7.50 (m, *Harom*), 7.72-7.77 (m, *Harom*)

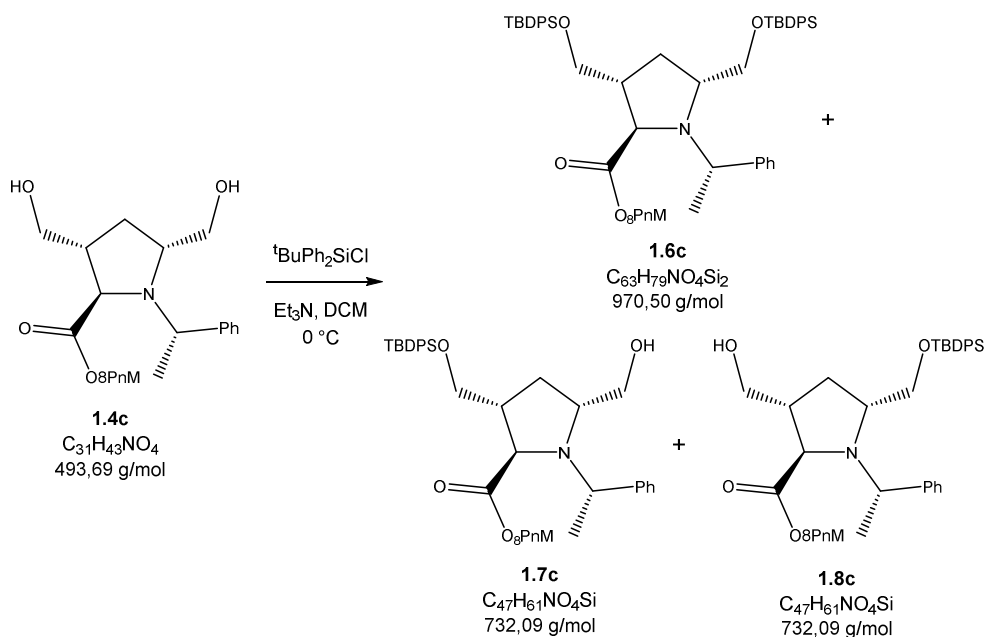
**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 19.54 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.98 (5'-CH<sub>3</sub>), 23.59 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 27.20 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.50 (C-4'), 29.51 (8'-CH<sub>3</sub>), 31.50 (C-5'), 34.76 (C-3'), 40.48 (C-8'), 41.50 (C-6'), 43.26 (C-3), 50.52 (C-2'), 58.94 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 62.49 (3-CH<sub>2</sub>), 63.29 (C-5), 65.53 (C-2), 66.10 (5-CH<sub>2</sub>), 75.33 (C-1'), 125.45, 125.75, 126.61, 127.49, 127.84, 127.89, 128.13, 128.90, 129.83, 129.86, 134.03, 134.10, 135.86 (*Carom*), 147.66 (8'-C<sub>ipso</sub>), 150.89 (C<sub>ipso</sub>), 174.42 (C=O)

**ESI-MS:** calculado para [C<sub>47</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup> 732.44, obtido, 732, 28

**R<sub>f</sub>** = 0,48 (hexano/AcOEt - 1:1)



### b) Sililação do aminoéster **1.4c** com $^t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$



Seguiu-se o mesmo procedimento descrito para a síntese descrita na secção anterior, a partir de 0,64 g de **1.4c** (1,3 mmol), 0,18 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,3 mmol) e 0,34 mL de cloreto de tert-butildifenilsilano (1,3 mmol). O crude obtido foi purificado por CC, eluindo-se com uma mistura de Hexano/ $\text{AcOEt}$  (1:1), foram reunidas as alíquotas que correspondiam às frações de  $R_f$  0,85, 0,48, 0,45, 0,28 (hexano/ $\text{AcOEt}$  – 1:1). A análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção de quatro produtos, o derivado dissililado **1.6c** (5%), os derivados monossililados **1.7c** e **1.8c**, com o mesmo  $R_f$ , (21%) e o aminoéster de partida **1.4c** (59%). A fração de  $R_f$  0,45 representava o  $^t\text{BuPh}_2\text{SiH}$  remanescente

#### Derivado dissililado **1.6c**

(2*R*,3*R*,5*R*)-3,5-bis(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-((*S*)-1-feniletil)pirrolidina-2-carboxilato de (+)-8-fenilneomentilo

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm): 0.83-0.93 (4H, m, H-3'a e 5'- $\text{CH}_3$ ), 0.88 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.02-1.16 (1H, m, H-6'a), 1.11 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.28-1.34 (9H, m, 2 x 8'- $\text{CH}_3$  e  $\text{NCH}(\underline{\text{CH}_3})\text{Ph}$ ), 1.38-1.48 (2H, m, H-4a e H-4'a), 1.65-1.77 (4H,



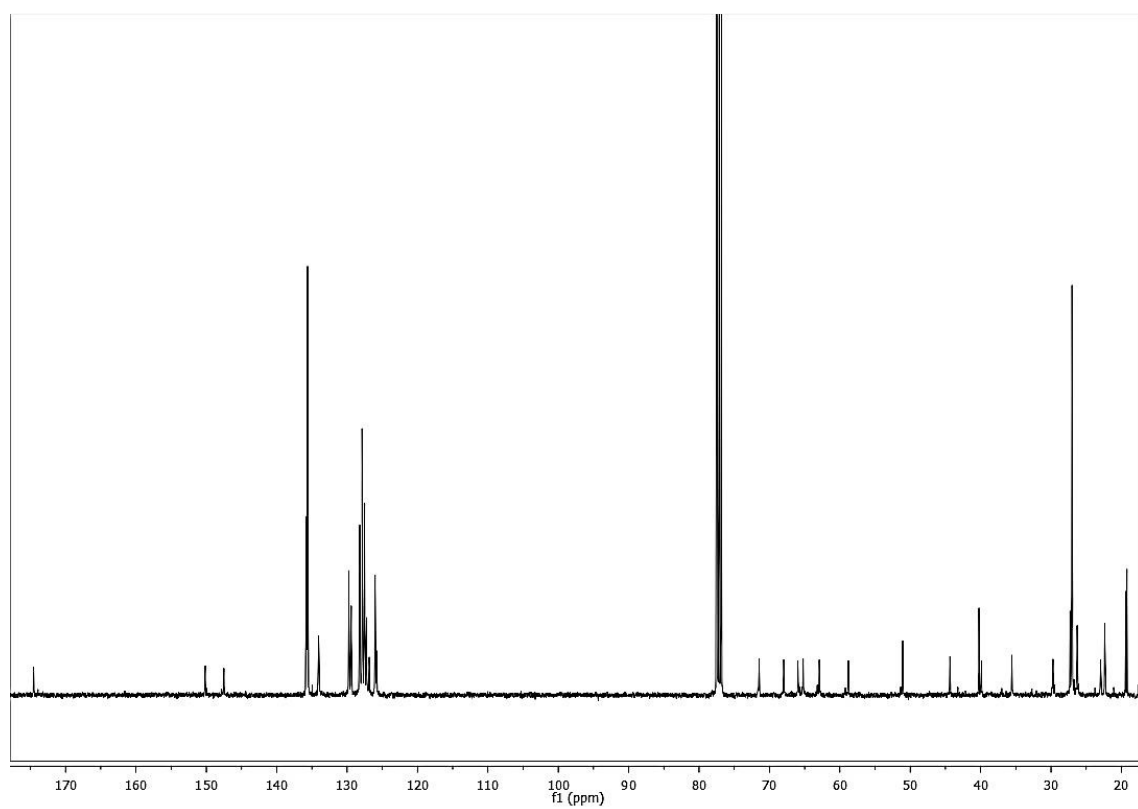
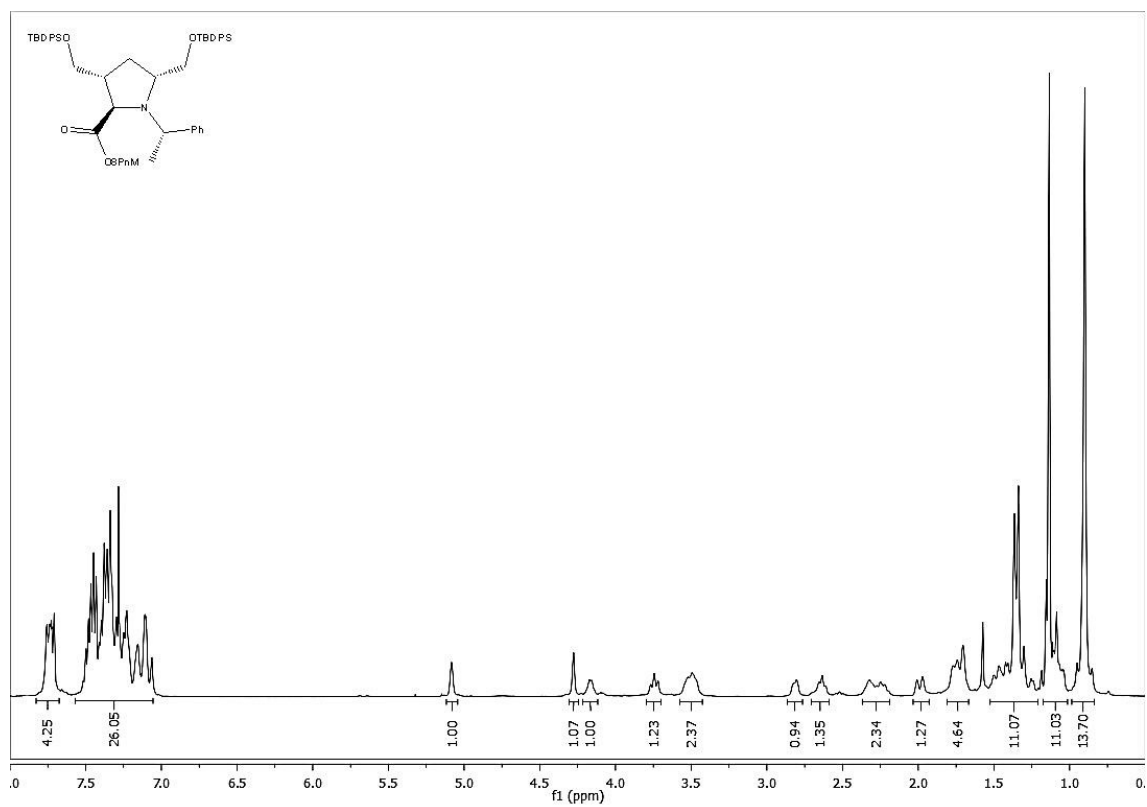
m, H-2', H-3'b, H-4'b, H-5'), 1.97 (1H, d,  $J=14.3$  Hz, H-6'b), 2.16-2.35 (2H, m, H-3 e H-4b), 2.57-2.68 (1H, m, 3-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.73-2.83 (1H, m, 3-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.41-3.55 (2H, m, H-5 e 5-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.72 (1H, t,  $J=9.7$  Hz, 5-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.11-4.17 (1H, m, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 4.25 (1H, s, H-2), 5.06 (1H, s, H-1'), 7.04-7.47 (26H, m, *Harom*), 7.68-7.73 (4H, m, *Harom*)

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 19.22 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.39 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.31 (C-4'), 22.38 (5'-CH<sub>3</sub>), 22.96 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 26.28 (2 x 8'-CH<sub>3</sub>), 27.01 (2 x C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.29 (C-5'), 29.73 (C-4), 35.56 (C-3'), 39.90 (C-8'), 40.23 (C-6'), 44.35 (C-3), 51.07 (C-2'), 58.77 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 62.91 (C-5), 65.21 (C-2), 65.95 (5-CH<sub>2</sub>), 67.96 (3-CH<sub>2</sub>), 71.46 (C-1'), 125.82, 126.02, 126.86, 127.25, 127.51, 127.82, 127.87, 128.20, 129.42, 129.76, 134.05, 135.62, 135.73, 135.79 (*Carom*), 147.51 (8'-C<sub>ipso</sub>), 150.18 (C<sub>ipso</sub>), 174.53 (C=O)

**ESI-MS:** calculado para [C<sub>63</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 970,55, obtido 970,72

**R<sub>f</sub>** = 0,85 (hexano/AcOEt – 1:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20 °C</sup>** = +19,8 (c1, CHCl<sub>3</sub>)



Derivado monossilado **1.7c** (maioritário)

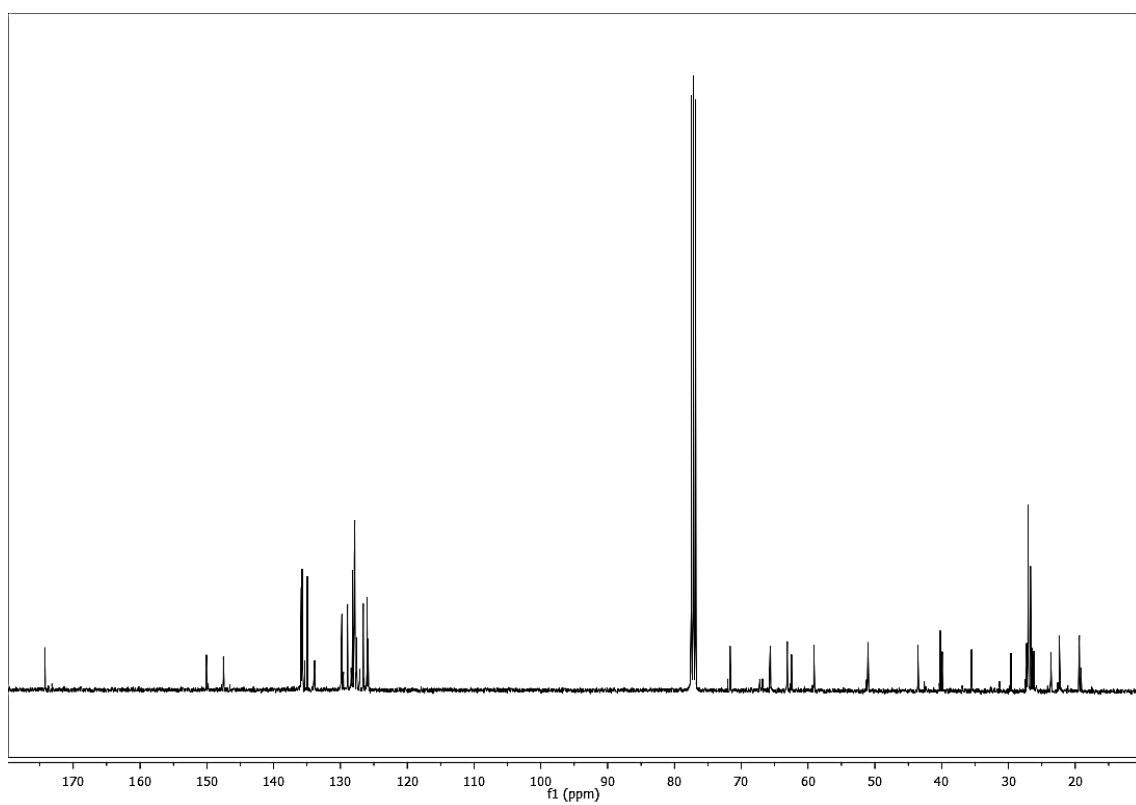
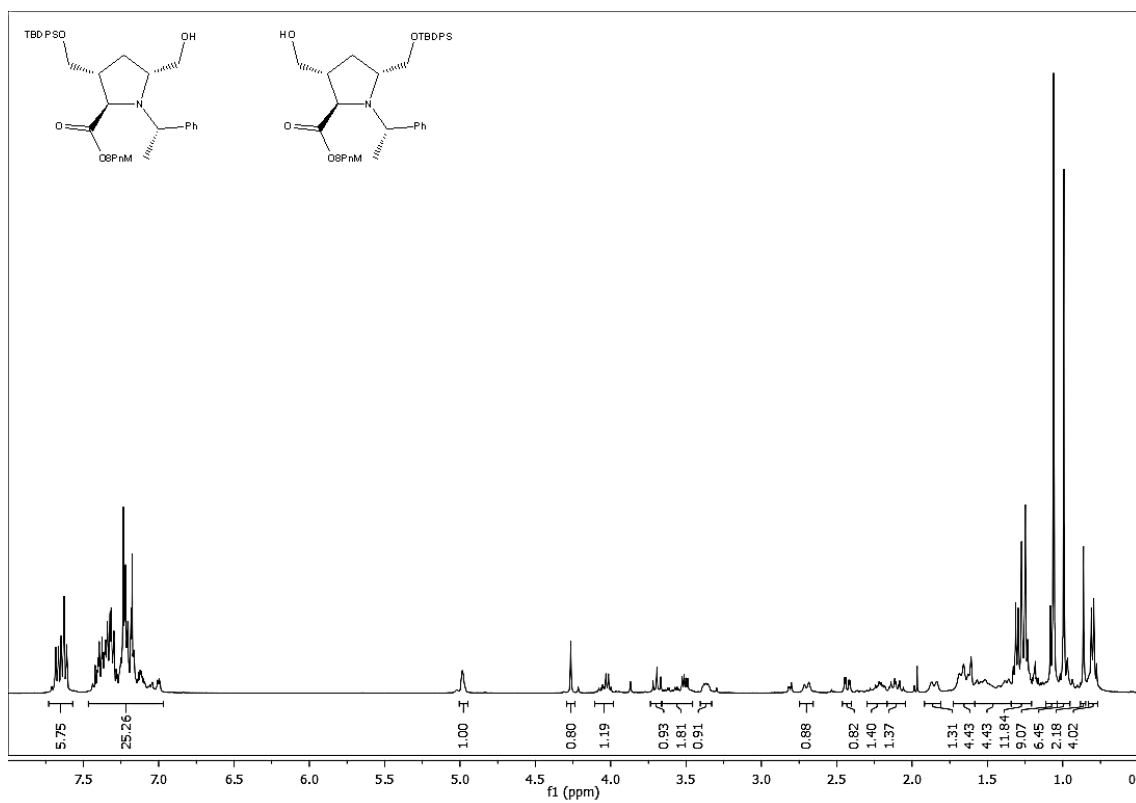
(2*R*,3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-((*S*)-1-feniletil) pirrolidina-2-carboxilato de (+)-8-fenilneomentilo

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 0.79-0.87 (1H, m, H-3'a), 0.86 (3H, d, *J*=6.4 Hz, 5'-CH<sub>3</sub>), 1.01 (1H, m, H-6'a), 1.09 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.24-1.37 (10 H, m, H-4a, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph, 2 x 8'-CH<sub>3</sub>), 1.47-1.62 (1H, m, H-4'a), 1.62-1.75 (4H, m, H-2', H-3'b, H-4'b, H-5'), 1.88 (1H, d, *J*=11.8 Hz, H-6'b), 2.07-2.19 (1H, m, H-4b), 2.19-2.32 (1H, m, H-3), 2.46 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=11.7 Hz, *J*<sub>2</sub>=3.3 Hz, 3-CHaHb), 2.73 (1H, d, *J*=11.6 Hz, 3-CHaHb), 3.35-3.43 (1H, m, H-5), 3.73 (1H, ta, *J*=10.0 Hz, 5-CHaHb), 4.05 (1H, q, *J*=6.7 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 4.29 (1H, s, H-2), 5.01 (1H, s, H-1'), 7.02-7.47 (25H, m, *Harom*), 7.63-7.71 (5H, m, *Harom*).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 19.40 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.30 (C-4'), 22.38 (5'-CH<sub>3</sub>), 23.66 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 26.70 (8'-CH<sub>3</sub>), 27.00 (8'-CH<sub>3</sub>), 27.07 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.28 (C-5'), 29.62 (C-4), 35.52 (C-3'), 39.91 (C-8'), 40.23 (C-6'), 43.56 (C-3), 51.02 (C-2'), 59.13 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 62.48 (3-CH<sub>2</sub>), 63.11 (C-5), 65.61 (5-CH<sub>2</sub>), 65.69 (C-2), 71.67 (C-1'), 125.86, 126.00, 126.59, 127.56, 127.59, 127.83, 127.85, 127.92, 128.22, 128.93, 129.78, 129.82, 129.90, 133.87, 133.92, 134.94, 135.37, 135.69, 135.75, 135.86 (*Carom*), 147.51 (8'-*Cipso*), 150.07 (*Cipso*), 174.25 (C=O)

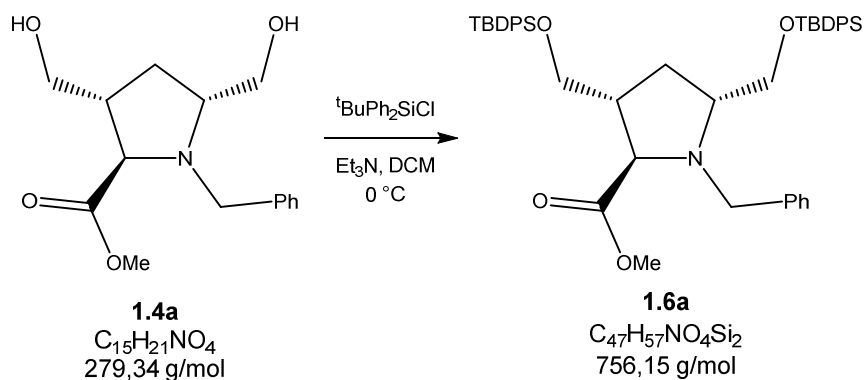
**ESI-MS:** calculado para [C<sub>47</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup> 732.44, obtido, 732, 28

**R<sub>f</sub>** = 0,48 (hexano/AcOEt - 1:1)



**c) Síntese do derivado Dissililado 1.6a com  $^t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$** 

(±)-(2*RS*,3*RS*,5*RS*)-3,5-bis(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-*N*-benzil-pirrolidina-2-carboxilato de metilo



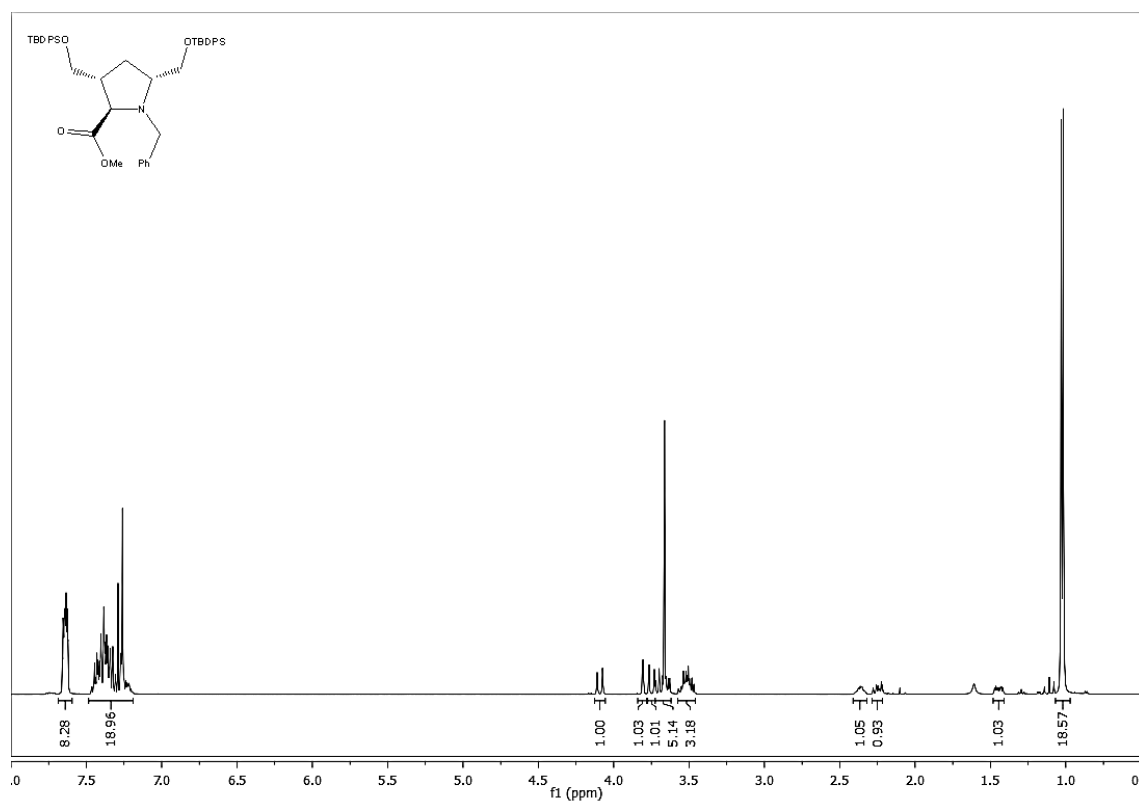
Em um balão de fundo redondo, isolado do meio sob atmosfera de árgon, preparou-se uma solução de **1.4a** (3,00 g, 10,7 mmol) em DCM anido (50 mL) sobre a qual foram adicionados  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,00 mL, 21,5 mmol) e cloreto de *terc*-butildifenilsilano (5,60 mL, 21,5 mmol). O sistema permaneceu em agitação durante uma noite, ao fim do que adicionou-se 100 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com DCM (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (100 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. A eliminação dos solventes, forneceu um crude amarelo que foi purificado por CC. Eluindo-se com DCM, foram reunidas as alíquotas representantes da fração com  $R_f$  0,71 (DCM) que forneceram, após evaporação, 7,42 g de um sólido branco. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN, de acordo com a literatura,<sup>54</sup> e de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 92%.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 1.02 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1.03 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.40-1.49 (1H, m, H-4a), 2.22-2.28 (1H, m, H-4b), 2.33-2.40 (1H, m, H-3), 3.47-3.55 (3H, m, H-3, H-5, 3- $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 3.63-3.72 (2H, m, 3- $\text{CH}_a\text{H}_b$ , 5- $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 3.66 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.5 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $\text{NCH}_a\text{H}_b$ ), 3.81 (1H, d,

$J=1.9$  Hz, 5-CHa**Hb**), 4.09 (1H, d,  $J=14.2$  Hz, NCHa**Hb**), 7.20-7.48 (17H, m, *Harom*), 7.60-7.67 (8H, m, *Harom*)

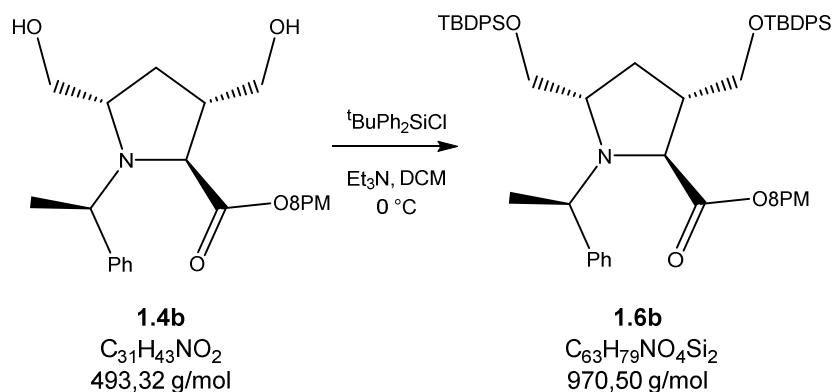
**ESI-MS:** calculado para  $[C_{47}H_{57}NO_4Si_2 + H]^+$  756.38, obtido: 756.42

**R<sub>f</sub>** = 0,71 (DCM)



#### d) Síntese do derivado Dissililado 1.6b com $^t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$

(2*S*,3*S*,5*S*)-3,5-bis(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-((*R*)-1-feniletil)pirrolidina-2-carboxilato de (-)-8-fenilmentilo



Recorreu-se ao mesmo procedimento descrito na secção anterior, para a proteção de **1.4a**. A partir de 6,60 g de **1.4b** (13,4 mmol), 3,70 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  (26,6 mmol) e 6,20 mL de cloreto de tercbutildifenilsilano (26,6 mmol). O crude obtido foi purificado por CC. Eluindo-se DCM, foram reunidas as alíquotas que correspondiam a fração de  $R_f$  0,77 (DCM). A análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN e de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção o produto na forma de 11,58 g de um sólido branco, rendimento de 90%.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 0.75-1.00 (6H, m, H-3'a, H-4'a, 5'- $\text{CH}_3$  e H-6'a), 0.91 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.07-1.17 (1H, m, H-4'b), 1.12 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.20-1.39 (6H, m,  $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$  e 8'- $\text{CH}_3$ ), 1.35 (3H, s, 8'- $\text{CH}_3$ ), 1.44-1.62 (3H, m, H-3'b, H-5' e H-4a), 1.92 (1H, t,  $J=10.2$  Hz, H-2'), 2.02 (1H, d,  $J=11.6$  Hz, H-6'b), 2.13-2.30 (2H, m, H-3 e H-4b), 2.66 (1H, t,  $J=9.3$  Hz, 3- $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 2.80-2.90 (1H, m, 3- $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 3.42-3.57 (2H, m, H-5 e 5- $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 3.68 (1H, t,  $J=9.3$  Hz, 5- $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 3.89 (1H, s, H-2), 4.20 (1H, q,  $J=6.4$  Hz,  $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$ ), 4.82 (1H, dt,  $J_1=10.1$  Hz,  $J_2=3.3$  Hz, H-1'), 7.04-7.16 (6H, m, *Harom*), 7.19-7,51 (20H, m, *Harom*), 7.66-7.80 (4H, m, *Harom*).

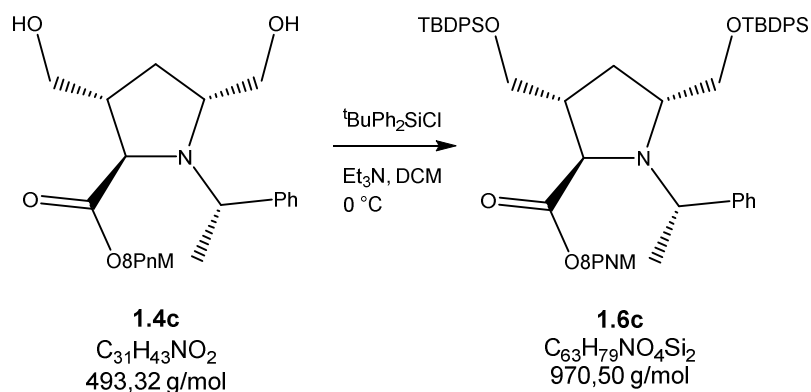
**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_{63}\text{H}_{79}\text{NO}_4\text{Si}_2 + \text{H}]^+$  970,55, obtido 970,72

$R_f = 0,77$  (DCM)

$[\alpha]_D^{20} = -12.8$  (c1,  $\text{CHCl}_3$ )

### e) Síntese do derivado Dissililado **1.6c** com $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$

(2*R*,3*R*,5*R*)-3,5-bis(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-((*S*)-1-feniletil)pirrolidina-2-carboxilato de (+)-8-fenilneomentilo



Recorreu-se ao mesmo procedimento descrito nas secções anteriores, para a proteção de **1.4a** e **1.4b**. A partir de 3,03 g de **1.4c** (6,14 mmol), 1,70 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  (12,3 mmol) e 2,90 mL de cloreto de *tert*-butildifenilsilano (12,3 mmol). O crude obtido foi purificado por CC. Eluindo-se DCM, foram reunidas as alíquotas que correspondiam a fração de  $R_f$  0,77 (DCM). A análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN e de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção o produto na forma de 5,49 g de um sólido branco, rendimento de 93%.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 0.83-0.93 (4H, m, H-3'a e 5'- $\text{CH}_3$ ), 0.88 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.02-1.16 (1H, m, H-6'a), 1.11 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.28-1.34 (9H, m, 2 x 8'- $\text{CH}_3$  e  $\text{NCH}(\underline{\text{CH}_3})\text{Ph}$ ), 1.38-1.48 (2H, m, H-4a e H-4'a), 1.65-1.77 (4H, m, H-2', H-3'b, H-4'b, H-5'), 1.97 (1H, d,  $J=14.3$  Hz, H-6'b), 2.16-2.35 (2H, m, H-3 e H-4b), 2.57-2.68 (1H, m, 3- $\underline{\text{CH}_a\text{Hb}}$ ), 2.73-2.83 (1H, m, 3- $\text{CHa}\underline{\text{Hb}}$ ), 3.41-3.55 (2H, m, H-5 e 5- $\underline{\text{CH}_a\text{Hb}}$ ), 3.72 (1H, t,  $J=9.7$  Hz, 5- $\text{CHa}\underline{\text{Hb}}$ ), 4.11-4.17 (1H, m,  $\text{NCH}(\underline{\text{CH}_3})\text{Ph}$ ), 4.25 (1H, s, H-2), 5.06 (1H, s, H-1'), 7.04-7.47 (26H, m, *Harom*), 7.68-7.73 (4H, m, *Harom*)

**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_{63}\text{H}_{79}\text{NO}_4\text{Si}_2 + \text{H}]^+$  970,55, obtido 970,72

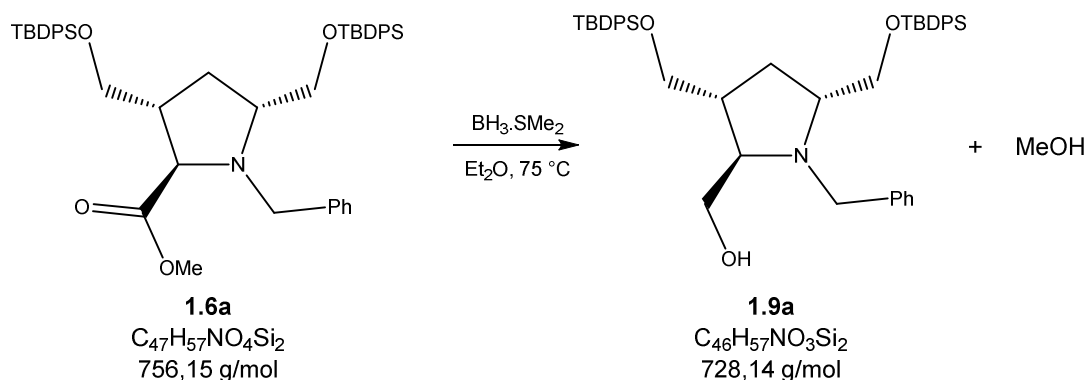
$R_f = 0,77$  (DCM)

$[\alpha]_D^{20} = +19,8$  (c1,  $\text{CHCl}_3$ )



**f) Redução derivado Dissililado 1.6a com BH<sub>3</sub>**

Síntese de ( $\pm$ )-(2*RS*,3*RS*,5*RS*)-2-(hidroximetil)-3,5-bis(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-*N*-benzil-pirrolidina (**1.9a**)

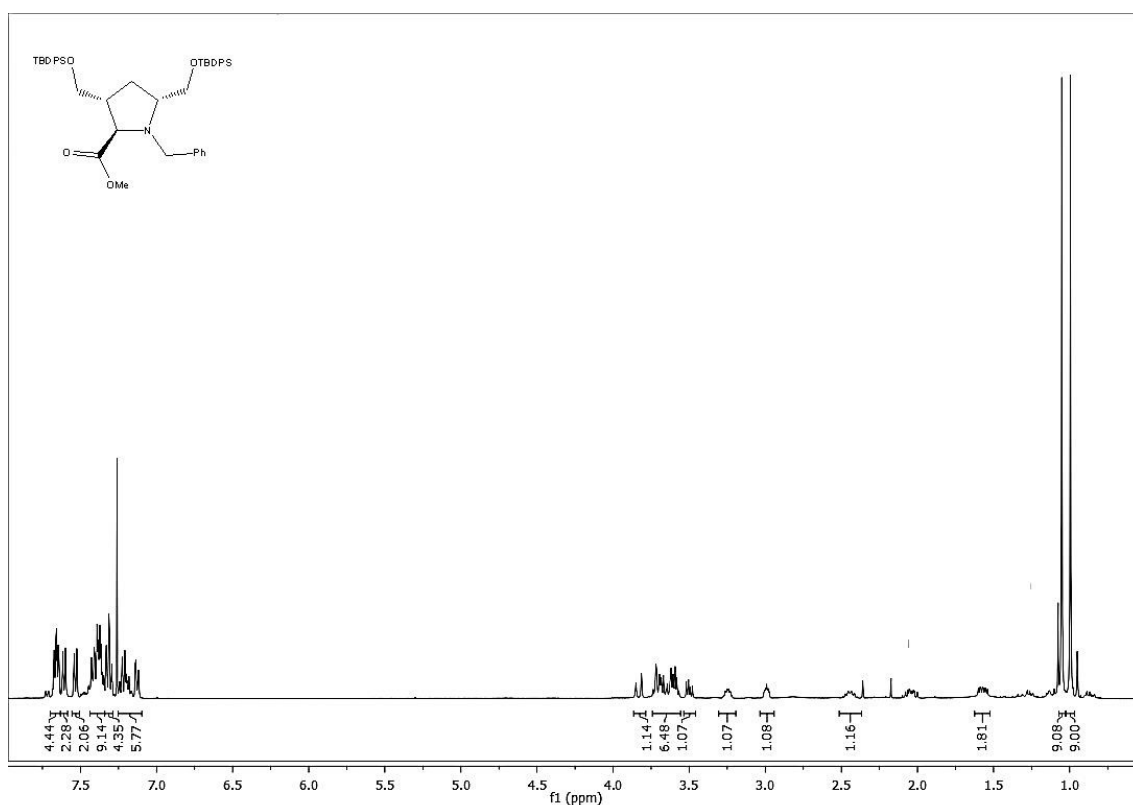


Em um balão de fundo redondo, acoplado a uma ampola de adição e isolado do meio sob atmosfera de árgon, preparou-se uma solução de **1.6a** (0,42 g, 0,56 mmol) em THF anidro (15 mL). O sistema foi arrefecido em banho em gelo para, de seguida, adicionar-se 0,21 mL de uma solução de BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub> 4M em Et<sub>2</sub>O (0,84 mmol). Após a adição, o sistema foi aquecido aos 75 °C durante 48 horas. Ao fim das quais, resfriou-se o sistema em banho de gelo. Fez-se gotejar lentamente 10 mL de MeOH e após isso, todos os solventes foram eliminados sob pressão reduzida. O crude obtido, foi dissolvido em AcOEt (100 mL) e sobre esta solução adicionou-se água (100 mL) e separaram-se as fases. Extraiu-se da fase aquosa com AcOEt (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (100 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação dos solventes, forneceu um crude oleoso que foi purificado por CC. Eluindo-se com uma mistura de hexano/AcOEt (4:1) reuniram-se as alíquotas correspondentes à fração de R<sub>f</sub> = 0.35 (Hex/AcOEt 4:1) que forneceram após eliminação dos solventes, 0,16 g de um óleo incolor. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN, concordantes com a literatura,<sup>54</sup> bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimentos de 40%.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 0.99 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1.05 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.54-1.60 (m+sl, H-4a e OH), 2.00-2.08 (1H, m, H-4b), 2.41-2.47 (1H, m, H-3), 2.97-3.01 (1H, m, H-5), 3.22-3.27 (1H, m, H-2), 3.48-3.52 (1H, m, 2- $\text{CHaHb}$ ), 3.57-3.74 (6H, m, 2- $\text{CHaHb}$ , 3- $\text{CH}_2$ , 5- $\text{CH}_2$  e  $\text{NCHaHb}$ ), 3.83 (1H, d,  $J=14.4$  Hz,  $\text{NCHaHb}$ ), 7.12-7.24 (5H, m, *Harom*), 7.29-7.43 (12H, m, *Harom*), 7.52-7.54 (2H, m, *Harom*), 7.60-7.68 (6H, m, *Harom*)

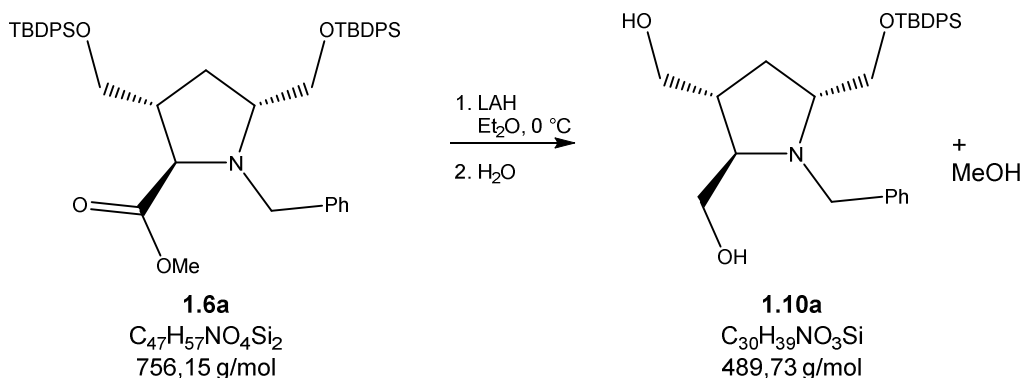
**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{NO}_3\text{Si}_2 + \text{H}]^+$  728,39, obtido: 728,42

**$R_f$**  = 0.35 (Hex/AcOEt 4:1);



### g) Redução do derivado Dissililado 1.6a com LAH

Síntese de  $(\pm)$ -(2*RS*,3*RS*,5*RS*)-2,3-bis(hidroximetil)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-*N*-benzil-pirrolidina (**2.10a**)



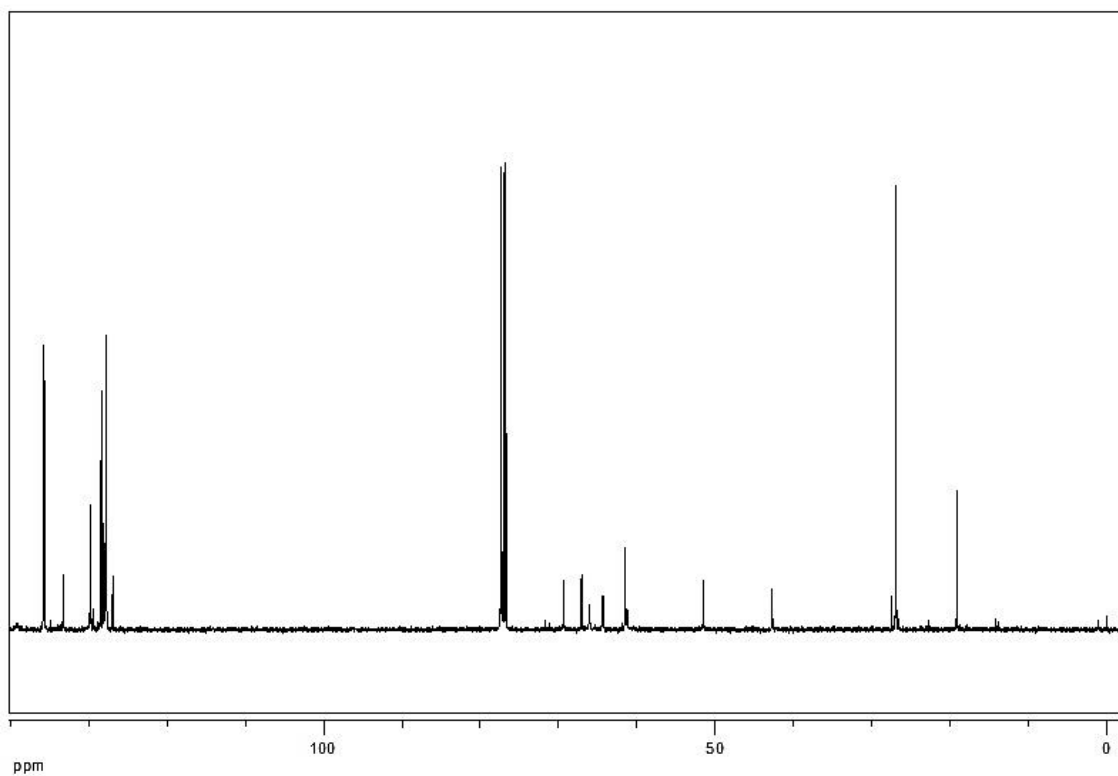
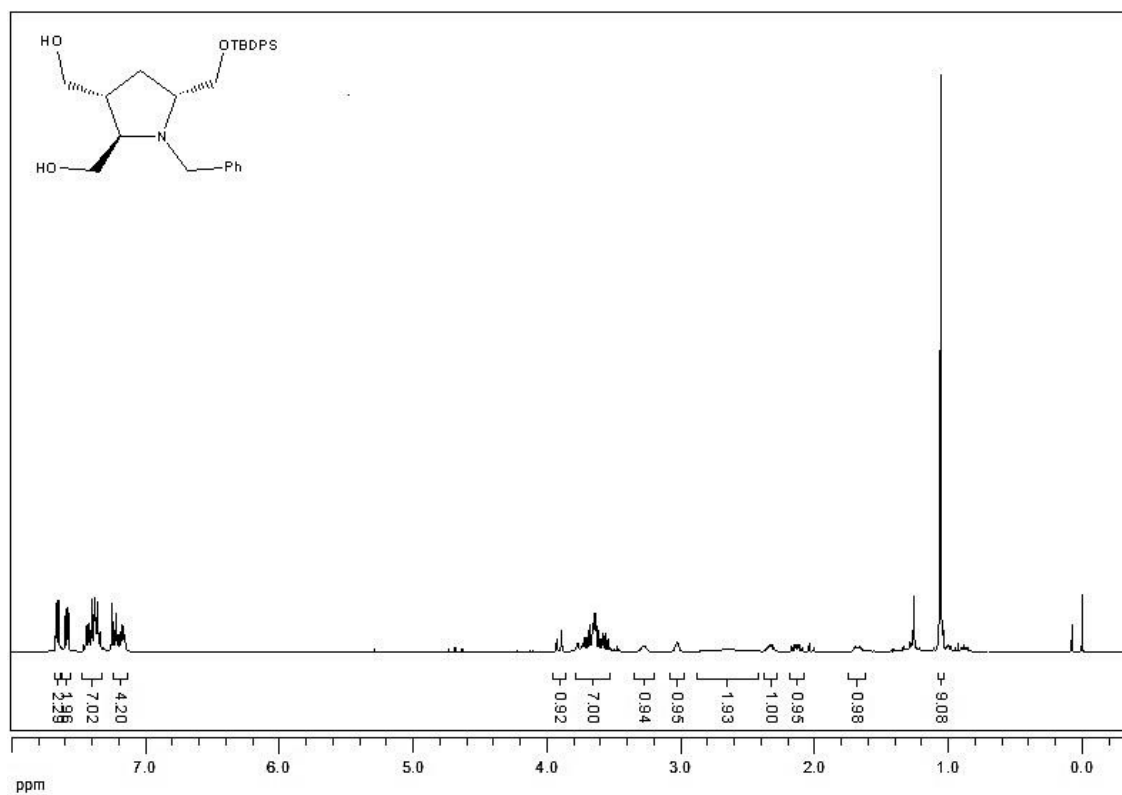
Seguiu-se o mesmo procedimento descrito para a síntese dos amino-trióis **1.5** (secções g, h e i), a partir de 1,50 g de **1.6a** (2,01 mmol) e 0,30 g de LAH (8,1 mmol). O crude obtido foi purificado por CC, eluindo-se com DCM, foi recolhida uma fração de  $R_f$  0,75 (DCM) referente  $^tBuPh_2SiH$ , que foi desprezada. A posterior eluição com AcOEt permitiu isolar a fração de  $R_f$  0,45 (AcOEt) que forneceu após eliminação dos solventes, 0,79 g de um óleo dourado. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 86%.

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 1.06 (9H, s,  $C(CH_3)_3$ ); 1.62-1.73 (1H, m, H-4a), 2.08-2.18 (1H, m, H-3), 2.28-2.38 (1H, m, H-4b), 2.65 (2H, sl, 2 x OH), 3.02 (1H, d,  $J=2.3$  Hz, H-5), 3.28 (1H, d,  $J=3.0$  Hz, H-2), 3.50-3.80 (7H, m, 2- $CH_2$ , 3- $CH_2$ , 5- $CH_2$  e  $NCHaHb$ ), 3.91 (1H, d,  $J=14.3$  Hz,  $NCHaHb$ ), 7.32-7.47 (4H, m, *Harom*), 7.14-7.25 (7H, m, *Harom*), 7.56-7.61 (2H, m, *Harom*), 7.64-7.68 (2H, m, *Harom*),

**$^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm):** 19.1 ( $\underline{C}(CH_3)_3$ ); 27.0 ( $C(\underline{CH}_3)_3$ ), 29.7 (C-4), 42.7 (C-3), 51.5 ( $NCH_2$ ), 61.5 (C-2), 64.4 (2- $CH_2$ ), 66.1 (3- $CH_2$ ), 67.0 (C-5), 69,7 (5- $CH_2$ ), 126.9, 127.7, 127.8, 128.0, 128.4, 129.7, 129.8, 133.2, 133.3, 135.6, 135.8 (*Carom*)

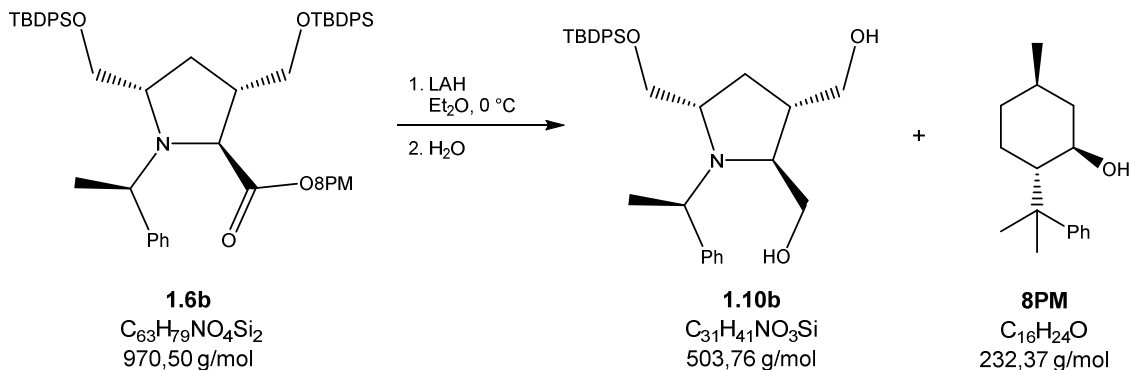
**ESI-MS:** calculado para  $[C_{30}H_{39}NO_3Si + H]^+$  490,27, obtido: 490,20

**R<sub>f</sub>** = 0,45 (AcOEt)



### h) Redução derivado Dissililado 1.6b com LAH

Síntese de (2*S*,3*S*,5*S*)-2,3-bis(hidroximetil)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-*N*-((*R*)-1-feniletil)pirrolidina (**1.10b**)



Seguiu-se o mesmo procedimento descrito anteriormente, a partir de 1,10 g de **1.6b** (1,13 mmol) e 0,170 g de LAH (4,53 mmol). O crude obtido foi purificado por CC, eluindo-se com DCM, foram recolhidas as frações de R<sub>f</sub> 0,75 (DCM) referente <sup>1</sup>BuPh<sub>2</sub>SiH, que foi desprezada, e de R<sub>f</sub> 0,5 (DCM), referente ao auxiliar quiral, **8PM** (0,249 g, 95%), que foi armazenada. A posterior eluição com AcOEt permitiu isolar a fração de R<sub>f</sub> 0,45 (AcOEt) que forneceu após eliminação dos solventes, 0,37 g de um óleo dourado. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 64%.

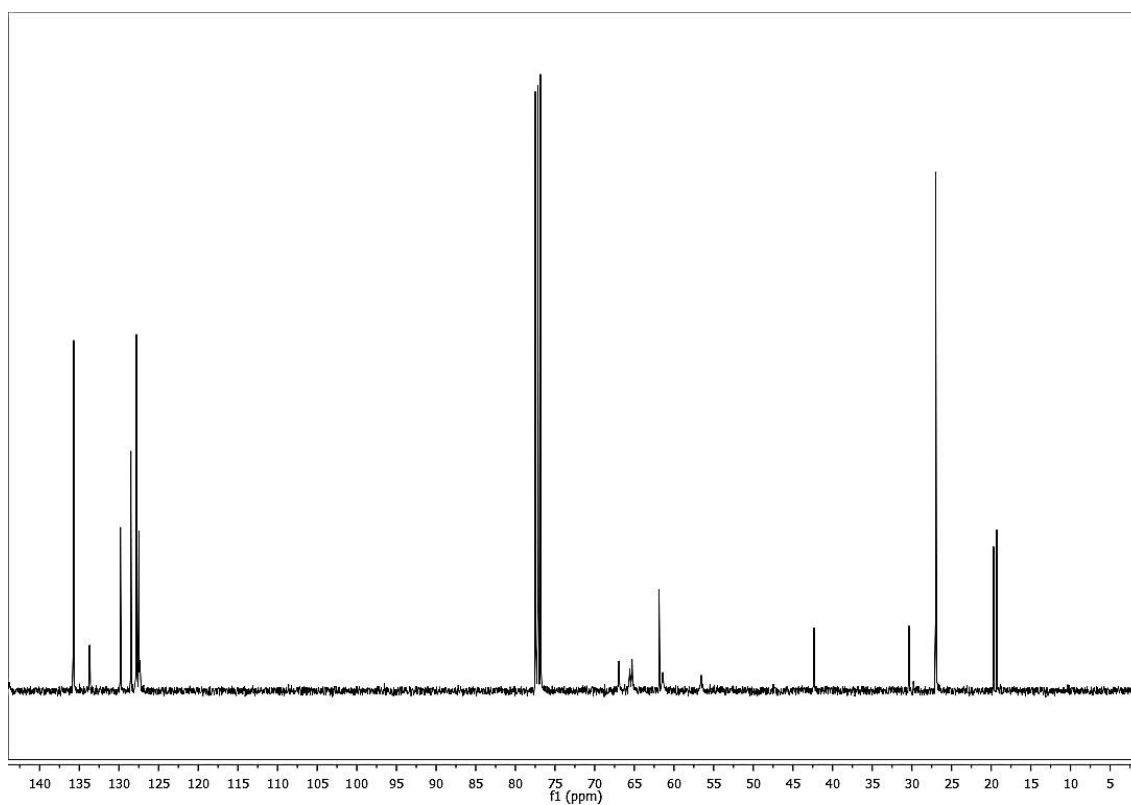
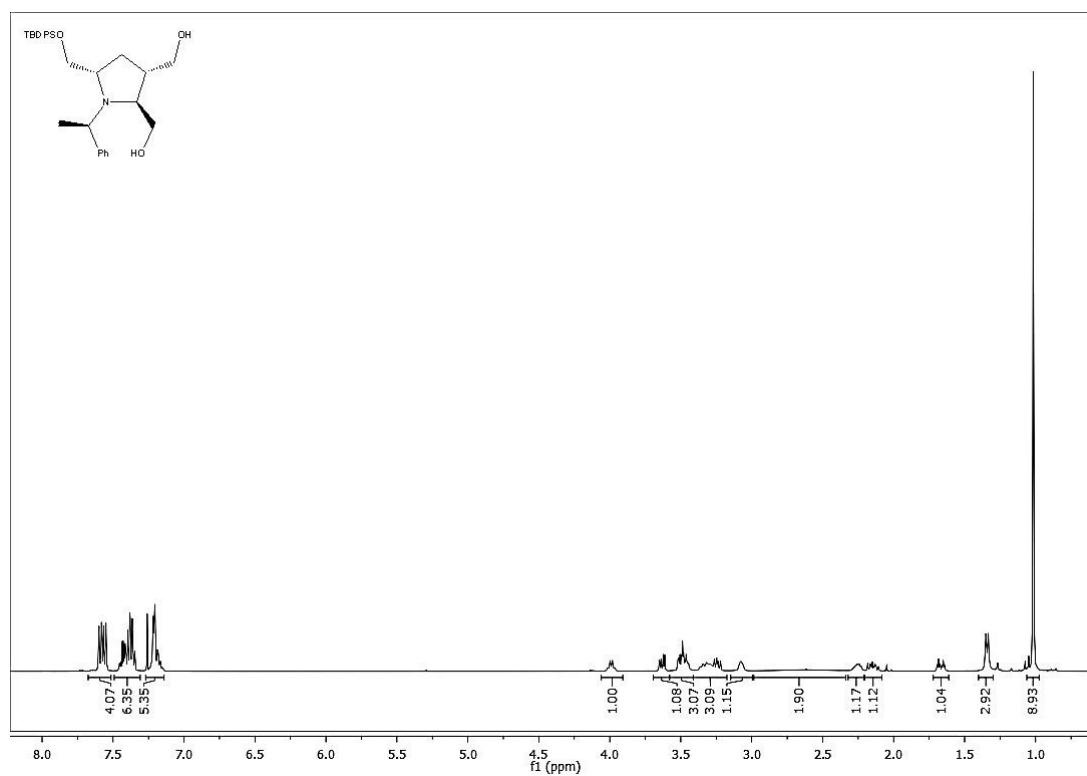
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 1.02 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.34 (3H, d, *J*=6.6 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.67 (1H, dt, *J*<sub>1</sub>=13.1 Hz, *J*<sub>2</sub>=4.0 Hz, H-4a), 2.09-2.21 (1H, m, H-4b), 2.21-2.32 (1H, m, H-3), 2.62 (2H, sl, 2 x OH), 3.08 (1H, s, H-5), 3.20-3.39 (3H, m, H-2, 2-CHaHb e 3-CHaHb), 3.42-3.57 (2-CHaHb, 3-CHaHb e 5-CHaHb), 3.63 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=10.2 Hz, *J*<sub>2</sub>=4.6 Hz, 5-CHaHb), 3.99 (1H, q, *J*=6.6 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 7.14-7.25 (5H, m, *Harom*), 7.32-7.50 (6H, m, *Harom*), 7.53-7.62 (4H, m, *Harom*)

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 19.30 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.72 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 27.01 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.38 (C-4), 42.35 (C-3), 56.52 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 61.43 (C-2), 61.88 (2-CH<sub>2</sub>), 65.29 (3-CH<sub>2</sub>), 65.55 (C-5), 66.94 (5-CH<sub>2</sub>), 127.30, 127.48, 127.77, 127.79, 128.47, 129.77, 129.79 (*Carom*), 133.65 (*Cipso*), 133.74 (*Cipso*), 135.69 (*Carom*), 135.74 (*Carom*).

**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{Si} + \text{H}]^+$  504,29, obtido: 504,46

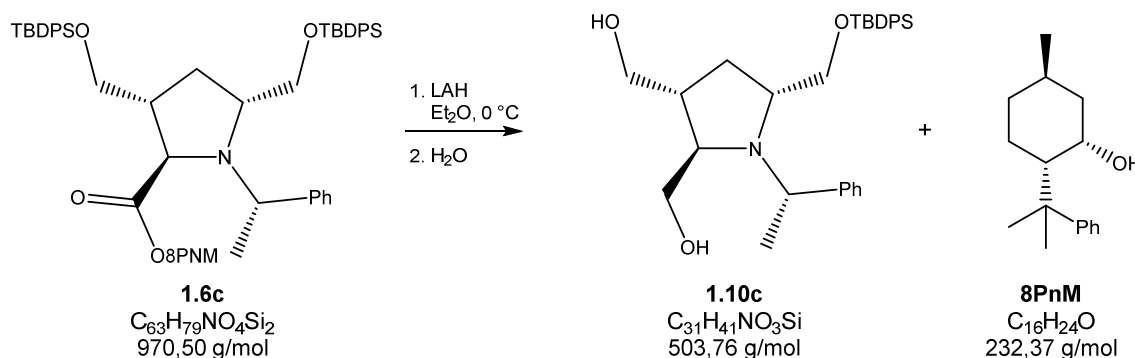
$R_f = 0,45$  (AcOEt)

$[\alpha]_D^{20} = -7.3$  (c1,  $\text{CHCl}_3$ )



### i) Redução do derivado Dissililado **1.6c** com LAH

Síntese de *(2R,3R,5R)*-2,3-bis(hidroximetil)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-*N*-((*R*)-1-feniletil)pirrolidina (**2.10c**)



Seguiu-se o mesmo procedimento descrito nas secções anteriores para a síntese de **1.10a** e **1.10b**, a partir de 1,49 g de **1.6c** (1,55 mmol) e 0,230 g de LAH (6,18 mmol). O crude obtido foi purificado por CC, eluindo-se com DCM, foram recolhidas as frações de R<sub>f</sub> 0,75 (DCM) referente ao <sup>t</sup>BuPh<sub>2</sub>SiH, que foi desprezada, e de R<sub>f</sub> 0,52 (DCM), referente ao auxiliar quiral, **8PnM** (0,34, 94%), que foi armazenada. A posterior eluição com AcOEt permitiu isolar a fração de R<sub>f</sub> 0,45 (AcOEt) que forneceu após eliminação dos solventes, 0,46 g de um óleo dourado. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 59%.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 1.01 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.34 (3H, d, *J*=6.6 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.67 (1H, dt, *J*<sub>1</sub>=13.1 Hz, *J*<sub>2</sub>=4.0 Hz, H-4a), 2.09-2.21 (1H, m, H-4b), 2.21-2.32 (1H, m, H-3), 2.62 (2H, sl, 2 x OH), 3.08 (1H, s, H-5), 3.19-3.41 (3H, m, H-2, 2-CHaHb e 3-CHaHb), 3.41-3.55 (2-CHaHb, 3-CHaHb e 5-CHaHb), 3.63 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=10.2 Hz, *J*<sub>2</sub>=4.6 Hz, 5-CHaHb), 3.99 (1H, q, *J*=6.6 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 7.12-7.25 (5H, m, *Harom*), 7.33-7.49 (6H, m, *Harom*), 7.52-7.65 (4H, m, *Harom*)

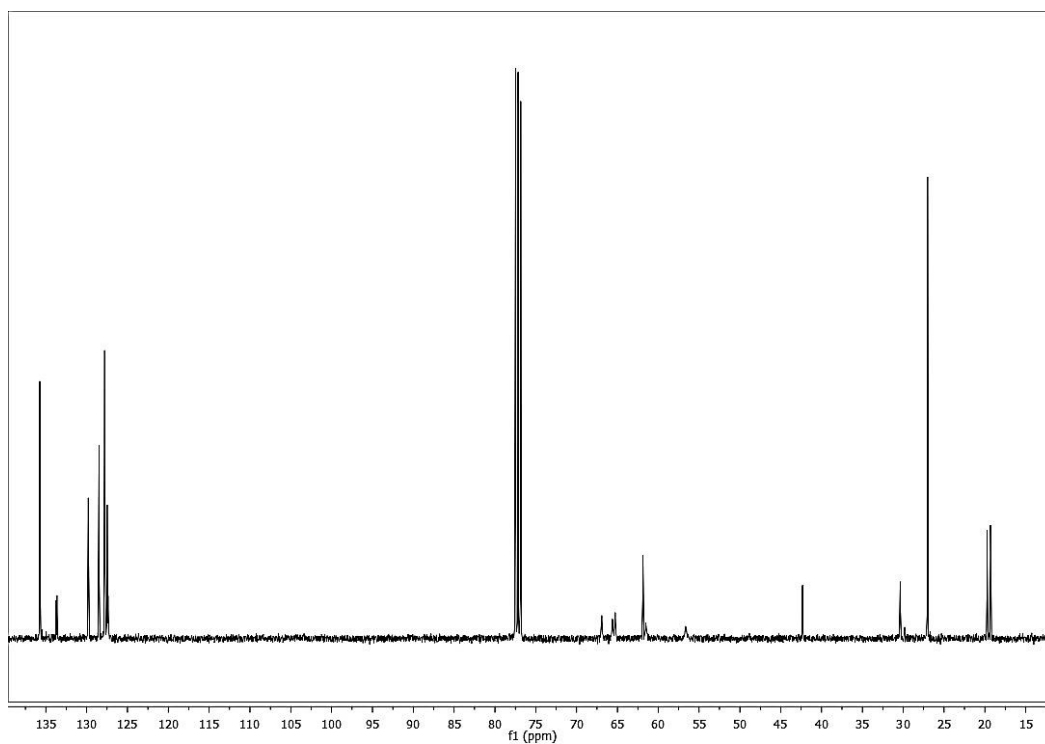
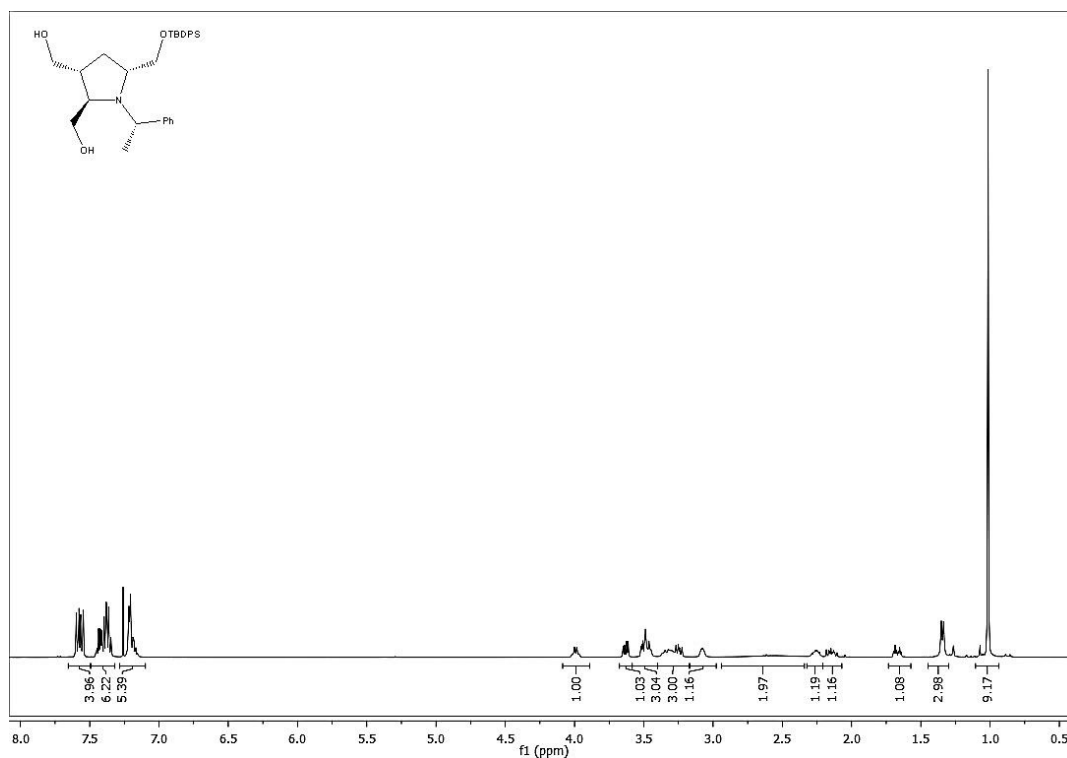
**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 19.30 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.72 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 27.02 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.37 (C-4), 42.32 (C-3), 56.64 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 61.52 (C-2), 61.87 (2-CH<sub>2</sub>), 65.28 (3-CH<sub>2</sub>), 65.61 (C-5), 66.92 (5-CH<sub>2</sub>), 127.38, 127.49,

127.78, 127.80, 128.49, 129.78, 129.80 (*Carom*), 133.64 (*Cipso*), 133.74 (*Cipso*), 135.69 (*Carom*), 135.74 (*Carom*).

**ESI-MS:** calculado para  $[C_{31}H_{41}NO_3Si + H]^+$  504,29, obtido: 504,30

$R_f = 0,45$  (AcOEt)

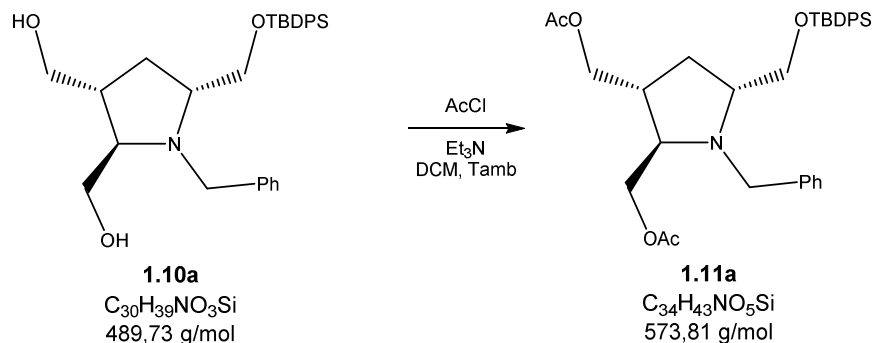
$[\alpha]_D^{20} = + 6.9$  (c1,  $CHCl_3$ )





### j) Diacetilação da pirrolidina **1.10a**

Síntese de Diacetato de [(±)-(2RS,3RS,5RS)-*N*-benzil-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil-pirrolidin-2,3-di-il]bis(metileno) (**1.11a**)



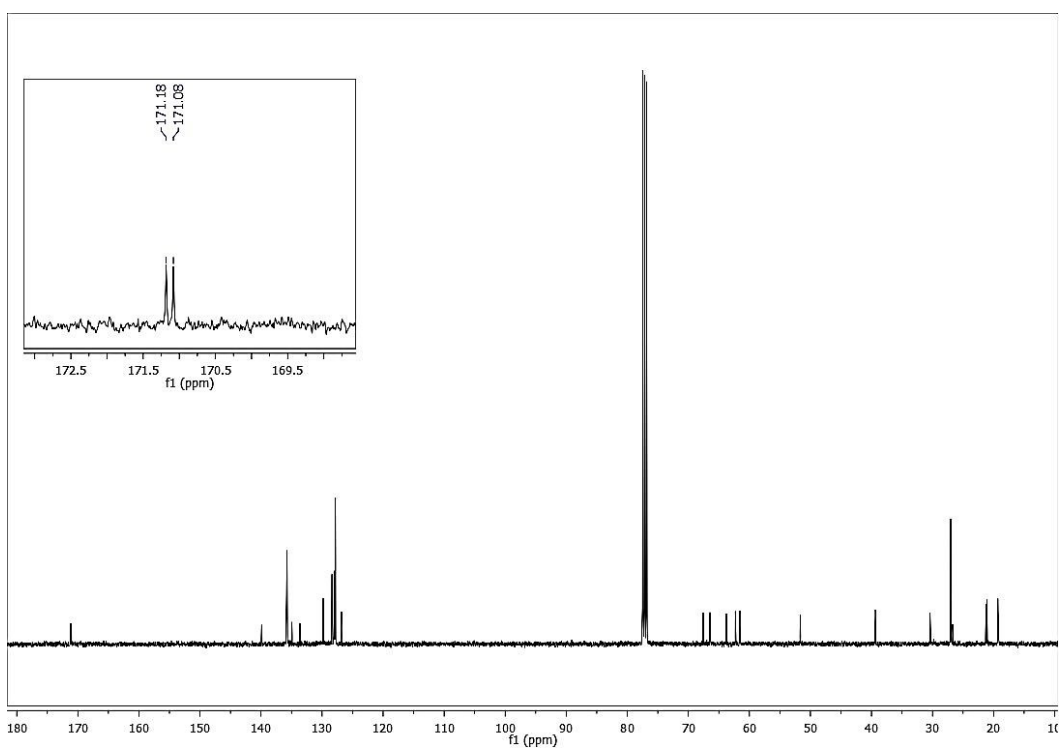
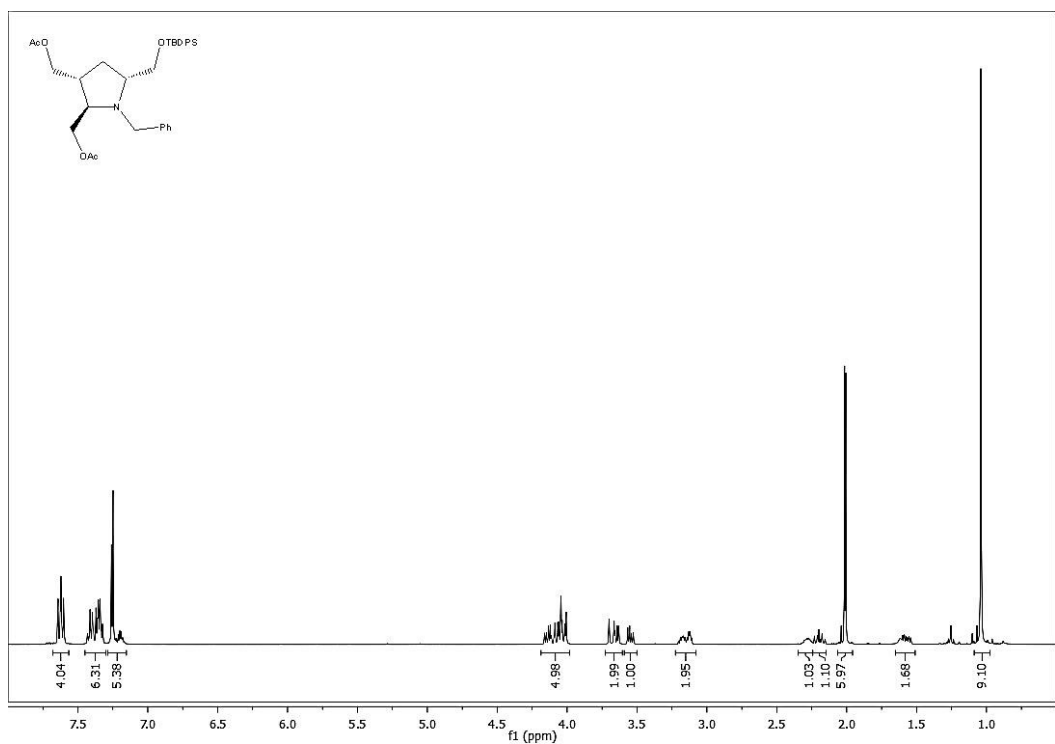
Em um balão de fundo redondo, isolado do meio sob atmosfera de argon, preparou-se uma solução de **1.10a** (0,79 g, 1,7 mmol) em DCM anidro (10 mL), sobre a qual foram adicionados  $Et_3N$  (0,45 mL, 3,2 mmol) e cloreto de acetilo (0,22 mL, 3,2 mmol). O sistema permaneceu em agitação durante 2 horas, ao fim das quais, adicionou-se 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com DCM (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. A eliminação do solvente forneceu um crude amarelo que foi purificado por CC. Eluindo-se com uma mistura de hexano/ $AcOEt$  (1:1), reuniram-se as alíquotas correspondentes à fração de  $R_f$  0,52 (hexano/ $AcOEt$  – 1:1) que forneceram após a evaporação dos solventes, 0,85 g de um óleo amarelo. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 85%.

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 1.04 (9H, s,  $C(CH_3)_3$ ), 1.53-1.65 (1H, m, H-4a), 2.01 (3H, s,  $OCH_3$ ), 2.02 ( $OCH_3$ ), 2.15-2.24 (1H, m, H-4b), 2.24-2.35 (1H, m, H-3), 3.09-3.22 (2H, m, H-2 e H-5), 3.55 (1H, dd,  $J_1=10.5$  Hz,  $J_2=5.4$  Hz, 3- $\underline{CHaHb}$ ), 3.62-3.72 (2H, m, 3- $\underline{CHaHb}$  e  $N\overline{CHaHb}$ ), 3.98-4.18 (5H, m,  $N\overline{CHaHb}$ , 2- $\underline{CH_2}$  e 5- $\underline{CH_2}$ ), 7.16-7.28 (5H, m, *Harom*), 7.30-7.45 (6H, m, *Harom*), 7.57-7.67 (4H, m, *Harom*).  **$^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm):** 19.31 ( $\underline{C}(CH_3)_3$ ), 20.10 ( $OCH_3$ ), 21.22 ( $OCH_3$ ), 27.02 ( $\underline{C}(\underline{CH_3})_3$ ), 30.41 (C-4), 39.35 (C-3), 51.57

(NCH<sub>2</sub>), 61.57 (C-2), 62.29 (C-5), 63.78 (2-CH<sub>2</sub>), 66.46 (3-CH<sub>2</sub>), 67.56 (5-CH<sub>2</sub>), 126.82, 127.82, 127.99, 128.37, 129.80, 133.62, 134.95, 135.74, 135.81, 139.89 (*Carom*), 171.08 (C=O), 171.18 (C=O)

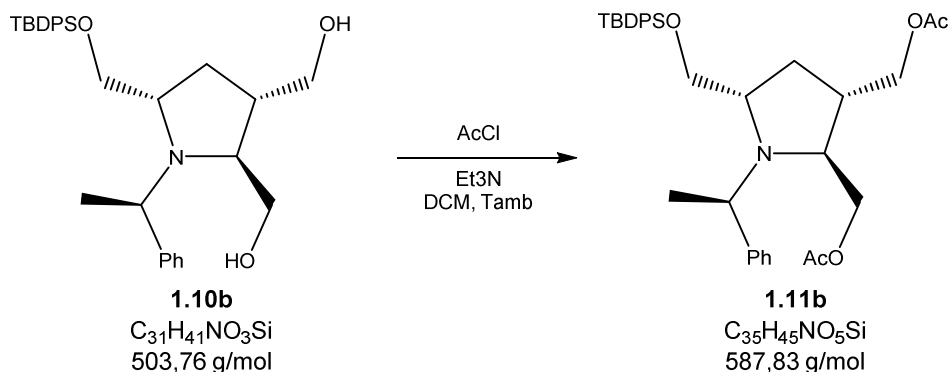
**ESI-MS:** calculado para [C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>5</sub>Si + H]<sup>+</sup> 274,29, obtido: 274,27

**R<sub>f</sub>** = 0,52 (hexano/AcOEt – 1:1)



### k) Diacetilação da pirrolidina **1.10b**

Síntese de Diacetato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-*N*-((*R*)-1-feniletil)pirrolidin-2,3-di-il]bis(metileno) (**1.11b**)



Recorreu-se ao mesmo procedimento descrito para a síntese de **1.11a**, a partir de 0,37 g de **1.10b** (0,73 mmol), 0,31 mL de  $Et_3N$  (2,2 mmol) e 0,150 mL de cloreto de acetilo (2,19 mmol). O crude obtido após a reação foi purificado por CC. Eluindo-se com uma mistura de hexano/ $AcOEt$  (1:1), reuniram-se as alíquotas correspondentes à fração de  $R_f$  0,7 (hexano/ $AcOEt$  – 1:1) que forneceram após a evaporação dos solventes, 0,38 g de um óleo amarelo. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 88%.

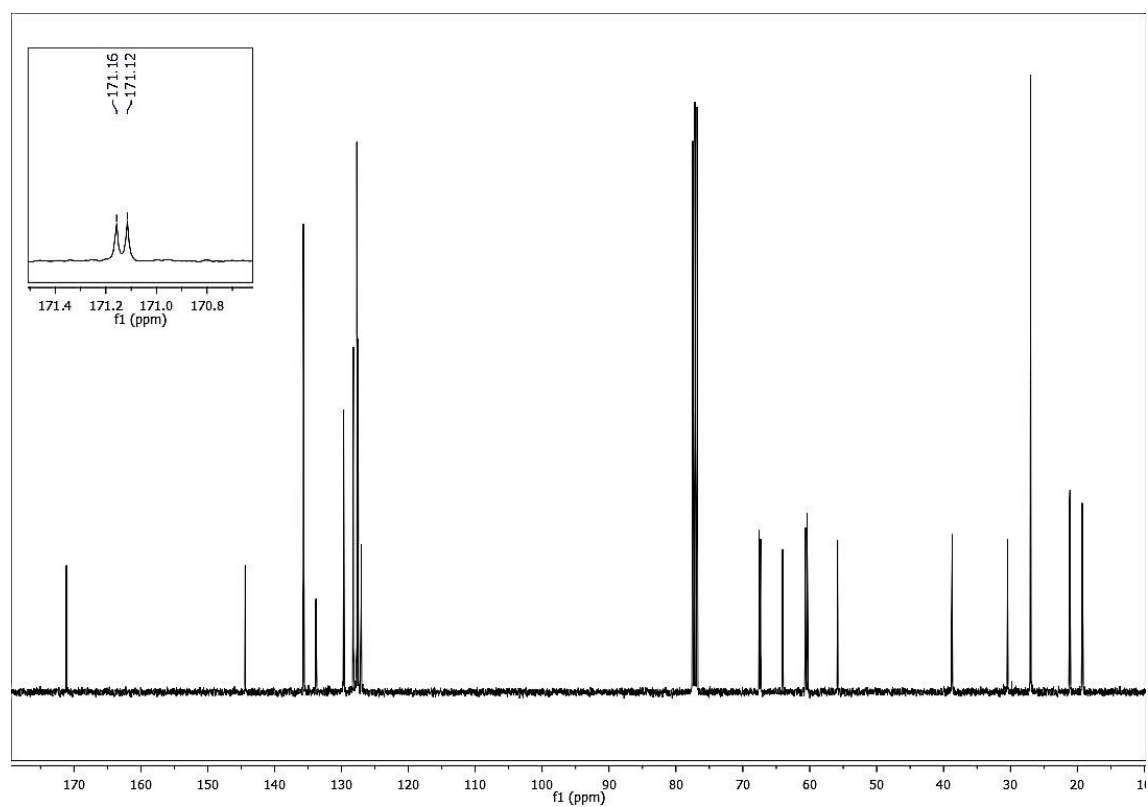
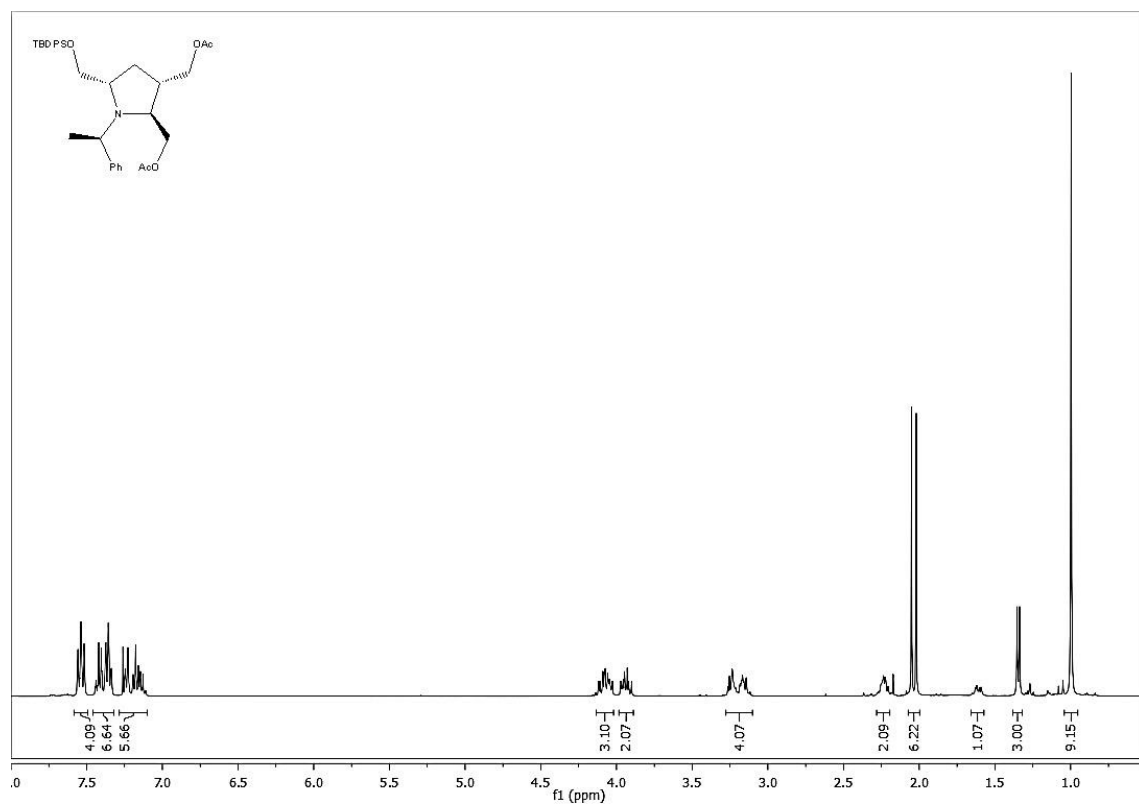
**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 1.00 (9H, s,  $C(CH_3)_3$ ), 1.35 (3H, d,  $J=6.7$  Hz,  $NCH(\underline{CH_3})Ph$ ), 1.57-1.65 (1H, m, H-4a), 2.02 (3H, s,  $OCH_3$ ), 2.05 (3H, s,  $OCH_3$ ), 2.19-2.28 (2H, m, H-4b e H-3), 3.09-3.32 (4H, m, H-2, H-5 e 3- $CH_2$ ), 3.87-4.00 (2H, m, 2- $\underline{CH_aH_b}$  e 5- $\underline{CH_aH_b}$ ), 4.00-4.14 (3H, m,  $NCH(\underline{CH_3})Ph$ , 2- $\underline{CH_aH_b}$  e 5- $\underline{CH_aH_b}$ ), 7.10-7.27 (6H, m, *Harom*), 7.32-7.45 (5H, m, *Harom*), 7.50-7,58 (4H, m, *Harom*)

**$^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm):** 19.20 ( $NCH(\underline{CH_3})Ph$ ), 19.28 ( $\underline{C}(CH_3)_3$ ), 21.09 ( $O-CH_3$ ), 21.14 ( $OCH_3$ ), 26.99 ( $\underline{C}(\underline{CH_3})_3$ ), 30.42 (C-4), 38.71 (C-3), 55.83 ( $NCH(CH_3)Ph$ ), 60.38 (C-2), 60.64 (C-5), 64.04 (2- $CH_2$ ), 67.35 (3- $CH_2$ ), 67.57 (5- $CH_2$ ), 127.03, 127.48, 127.70, 128.22, 129.67, 133.78, 133.85, 135.66, 135.69, 144.39 (*Carom*), 171.12 (C=O), 171.16 (C=O)

**ESI-MS:** calculado para  $[C_{35}H_{45}NO_5Si + H]^+$  588,31, obtido: 588.32

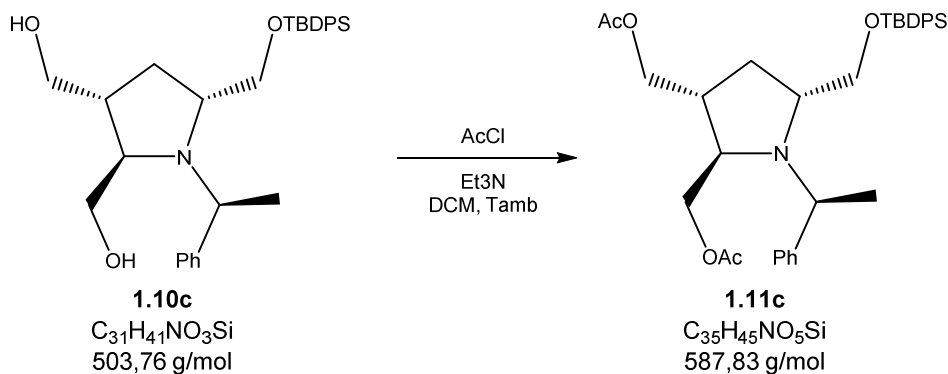
$R_f = 0,7$  (hexano/AcOEt – 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -5.15$  (c1,  $\text{CHCl}_3$ )



### I) Diacetilação da pirrolidina **1.10c**

Síntese de Diacetato de [(2*R*,3*R*,5*R*)-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-*N*-((*S*)-1-feniletil)pirrolidin-2,3-di-il]bis(metileno) (**1.11c**)



Recorreu-se ao mesmo procedimento descrito para as sínteses de **1.11a** e **1.11b**, a partir de 0,46 g de **1.10c** (0,92 mmol), 0,38 mL de  $Et_3N$  (2,8 mmol) e 0,20 mL de cloreto de acetilo (2,8 mmol). O crude obtido após a reação foi purificado por CC. Eluindo-se com uma mistura de hexano/ $AcOEt$  (1:1), reuniram-se as alíquotas correspondentes à fração de  $R_f$  0,68 (hexano/ $AcOEt$  – 1:1) que forneceram após a evaporação dos solventes, 0,40 g de um óleo amarelo. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 75%.

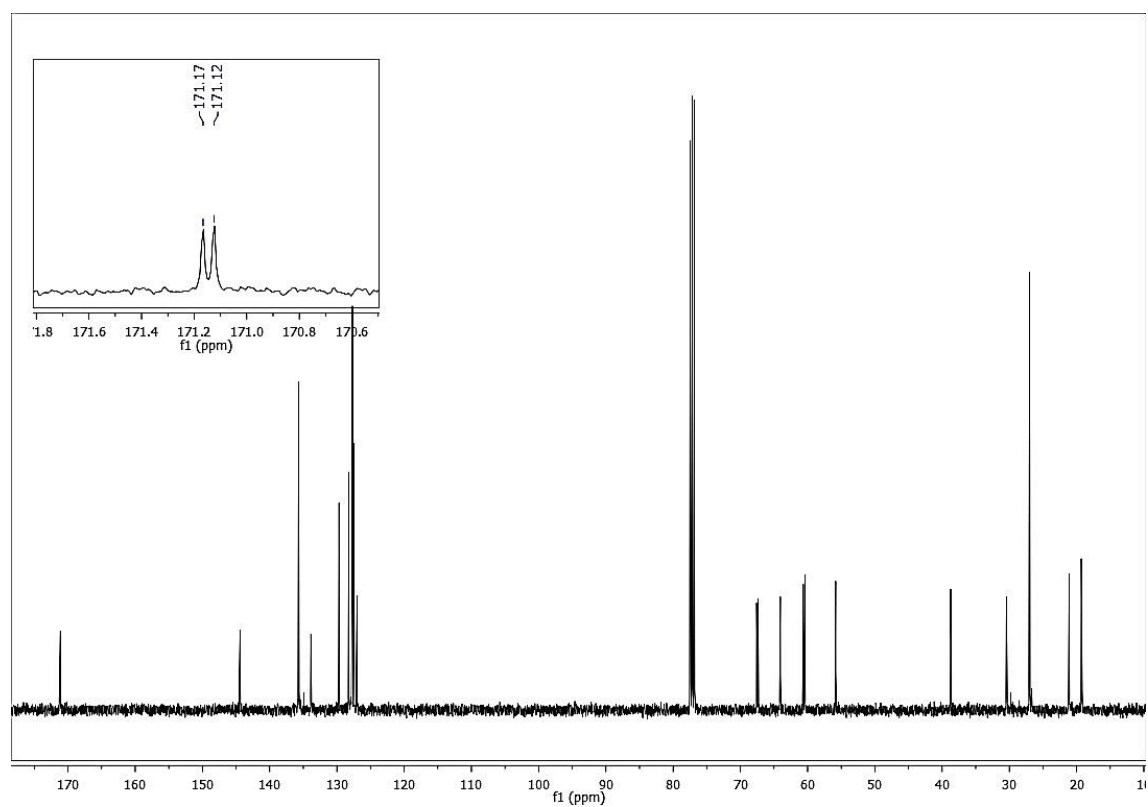
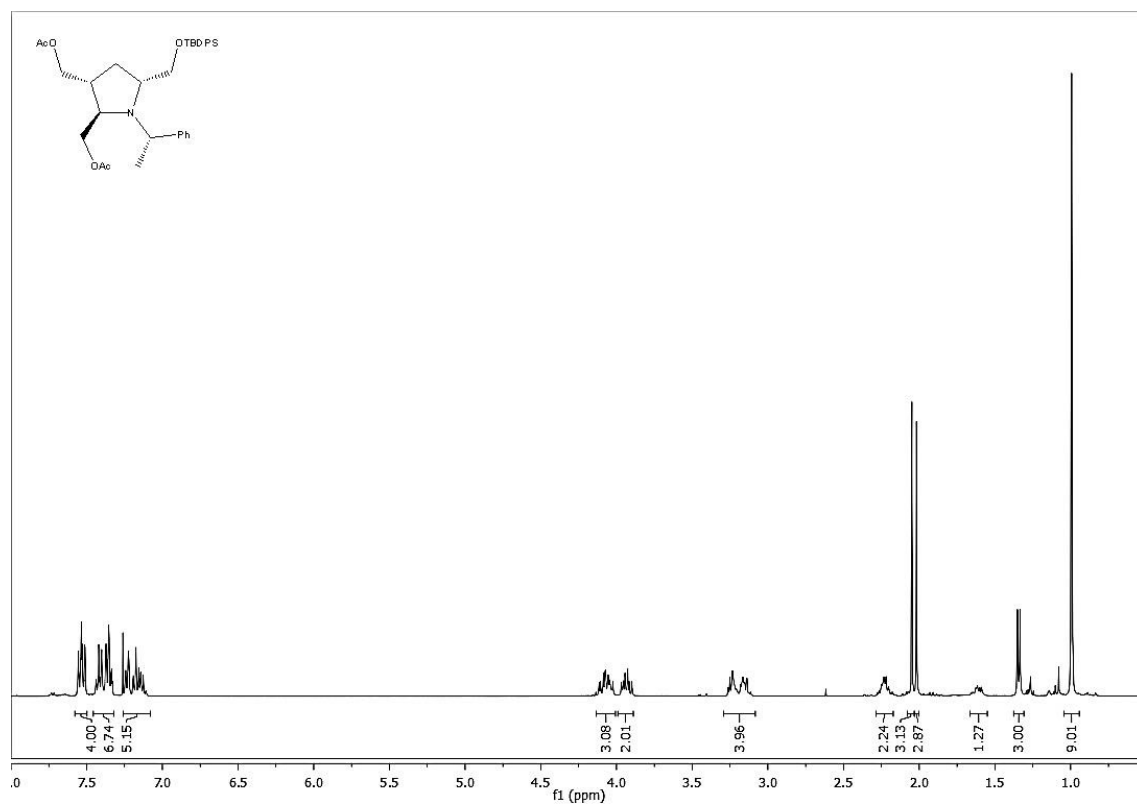
**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 0.99 (9H, s,  $C(CH_3)_3$ ), 1.34 (3H, d,  $J=6.7$  Hz,  $NCH(\underline{CH}_3)Ph$ ), 1.39-1.63 (1H, m, H-4a), 2.02 (3H, s,  $OCH_3$ ), 2.05 (3H, s,  $OCH_3$ ), 2.20-2.28 (2H, m, H-4b e H-3), 3.14-3.26 (4H, m, H-2, H-5 e 3- $CH_2$ ), 3.90-4.00 (2H, m, 2- $\underline{CH}_aH_b$  e 5- $\underline{CH}_aH_b$ ), 4.02-4.14 (3H, m,  $NCH(\underline{CH}_3)Ph$ , 2- $\underline{CH}_aH_b$  e 5- $\underline{CH}_aH_b$ ), 7.11-7.24 (6H, m,  $Harom$ ), 7.33-7.43 (5H, m,  $Harom$ ), 7.51-7.56 (4H, m,  $Harom$ )

**$^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm):** 19.20 ( $NCH(\underline{CH}_3)Ph$ ), 19.29 ( $\underline{C}(CH_3)_3$ ), 21.10 ( $O-CH_3$ ), 21.15 ( $OCH_3$ ), 26.99 ( $\underline{C}(\underline{CH}_3)_3$ ), 30.43 (C-4), 38.72 (C-3), 55.84 ( $NCH(CH_3)Ph$ ), 60.39 (C-2), 60.65 (C-5), 64.07 (2- $CH_2$ ), 67.36 (3- $CH_2$ ), 67.58 (5- $CH_2$ ), 127.03, 127.49, 127.71, 128.22, 129.68, 133.79, 133.86, 135.67, 135.69, 144.40 ( $Carom$ ), 171.12 (C=O), 171.17 (C=O)

**ESI-MS:** calculado para  $[C_{35}H_{45}NO_5Si + H]^+$  588,31, obtido: 588.36

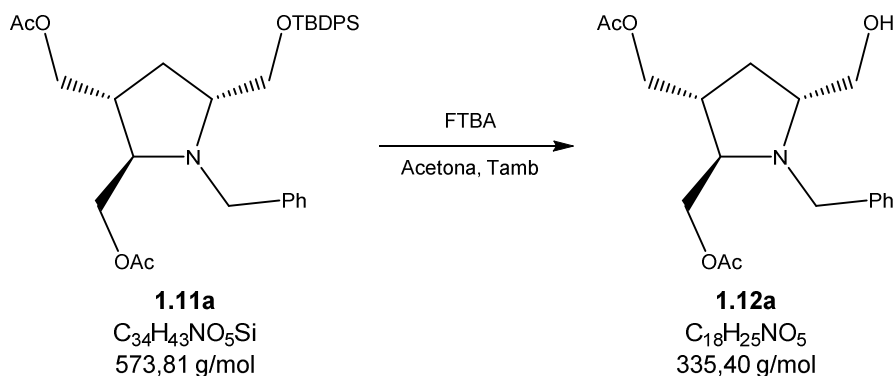
$R_f = 0,68$  (hexano/AcOEt – 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = + 5,01$  (c1, CHCl<sub>3</sub>)



### m) Dessililação da Pirrolidina Diacetilada 1.11a com FTBA

Síntese de Diacetato de [(±)-(2RS,3RS,5RS)-*N*-benzil-5-(hidroximetil)metil-pirrolidin-2,3-di-il]bis(metileno) (**1.12a**)



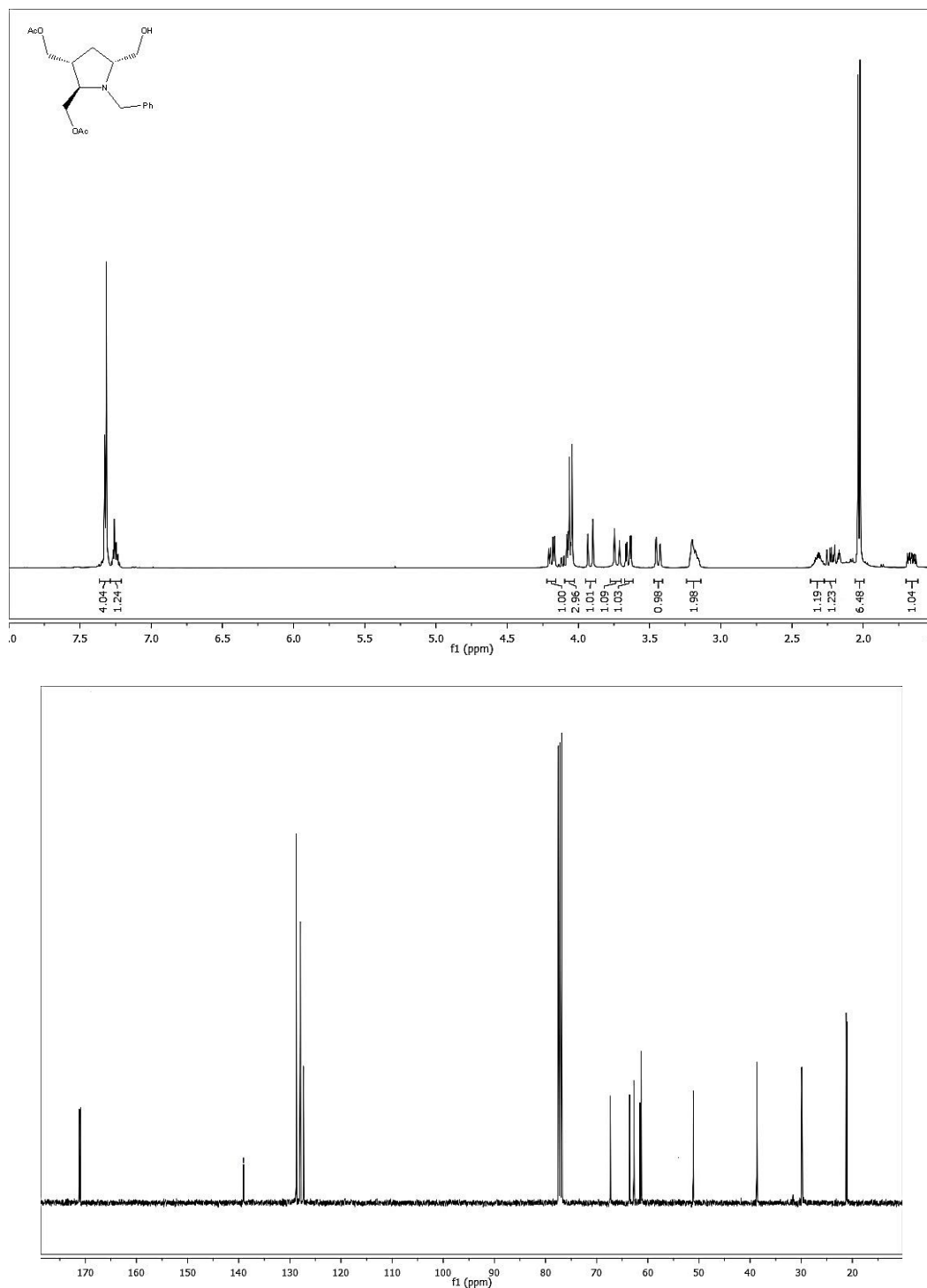
Em um balão de fundo redondo, isolado do meio, preparou-se uma solução de **1.11a** (0,85 g, 1,48 mmol) em acetona (10 mL) sobre a qual foi adicionada uma solução de 75% de FTBA em água (1,30 mL, 3,71 mmol). O sistema foi mantido em agitação durante 48 horas, ao fim das quais, foram adicionados AcOEt (50 mL) e água (50 mL), separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com AcOEt (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. A eliminação dos solventes, forneceu um crude que foi purificado por CC. Eluindo-se com uma mistura de hexano /AcOEt (1:1), reuniram-se as frações correspondentes à fração de  $R_f$  0,26 (hexano/AcOEt – 1:1) que forneceram, após a evaporação dos solventes, 0,41 g de um óleo amarelo. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 83%.

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 1.66 (1H, ddd,  $J_1=13.2$  Hz,  $J_2=6.8$  Hz,  $J_3=4.2$  Hz, H-4a), 2.02 (3H, s,  $OCH_3$ ), 2.04 (3H, s,  $OCH_3$ ), 2.09 (1H, sl, OH), 2.23 (1H, dd,  $J_1=13.3$  Hz,  $J_2=8.7$  Hz, H-4b), 2.27-2.36 (1H, m, H-3), 3.14-3.23 (2H, m, H-2 e H-5), 3.44 (1H, dd,  $J_1=11.3$  Hz,  $J_2=1.9$  Hz, 2-CHaHb), 3.65 (1H, dd,  $J_1=11.3$  Hz,  $J_2=3.5$  Hz, 2-CHaHb), 3.73 (1H, d,  $J=14.4$  Hz, NCHaHb), 3.92 (1H, d,  $J=14.3$  Hz, NCHaHb), 4.03-4.09 (3H, m, 3-CHaHb e 5-CH<sub>2</sub>), 4.19 (1H, dd,  $J_1=11.6$  Hz,  $J_2=4.9$  Hz, 3-CHaHb), 7.22-7.29 (1H, m, Harom), 7.29-7.35 (4H, m, Harom)

**$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ :** 21.05 ( $\text{OCH}_3$ ), 21.20 ( $\text{OCH}_3$ ), 29.89 (C-4), 38.70 (C-3), 51.10 ( $\text{NCH}_2$ ), 61.29 (2- $\text{CH}_2$ ), 61.55 (C-2), 62.73 (C-5), 63.57 (3- $\text{CH}_2$ ), 67.34 (5- $\text{CH}_2$ ), 127.32 (C<sub>para</sub>), 127.94 (C-*meta*), 128.75 (C<sub>orto</sub>), 139.06 (C<sub>ipso</sub>), 170.94 (C=O), 171.16 (C=O)

**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5 + \text{H}]^+$  336,17, obtido: 336.40

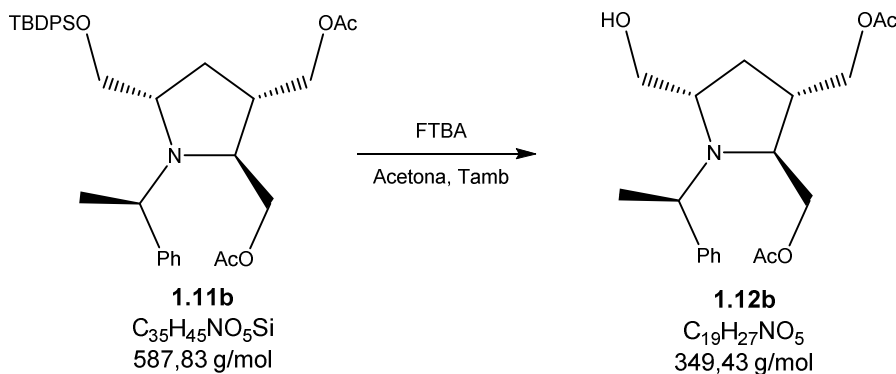
**$R_f$  = 0,26** (hexano/AcOEt – 1:1)





### n) Dessililação da Pirrolidina Diacetilada **1.11b**

Síntese de Diacetato de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-*N*-((*R*)-1-feniletil)pirrolidin-2,3-di-il]bis(metileno) (**1.12b**)



Procedeu-se a desproteção de **1.11b**, conforme descrito na secção anterior, a partir de 0,38 g de **1.11b** (0,64 mmol) e 0,56 mL de FTBA (75% em água, 1,6 mmol). O crude obtido após partição do sistema foi purificado por CC. Eluindo-se com uma mistura de hexano/AcOEt (1:1), reuniram-se as frações correspondentes à fração de  $R_f$  0,31 (hexano/AcOEt – 1:1) que forneceram, após a evaporação dos solventes, 0,18 g de um óleo amarelo. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 80%.

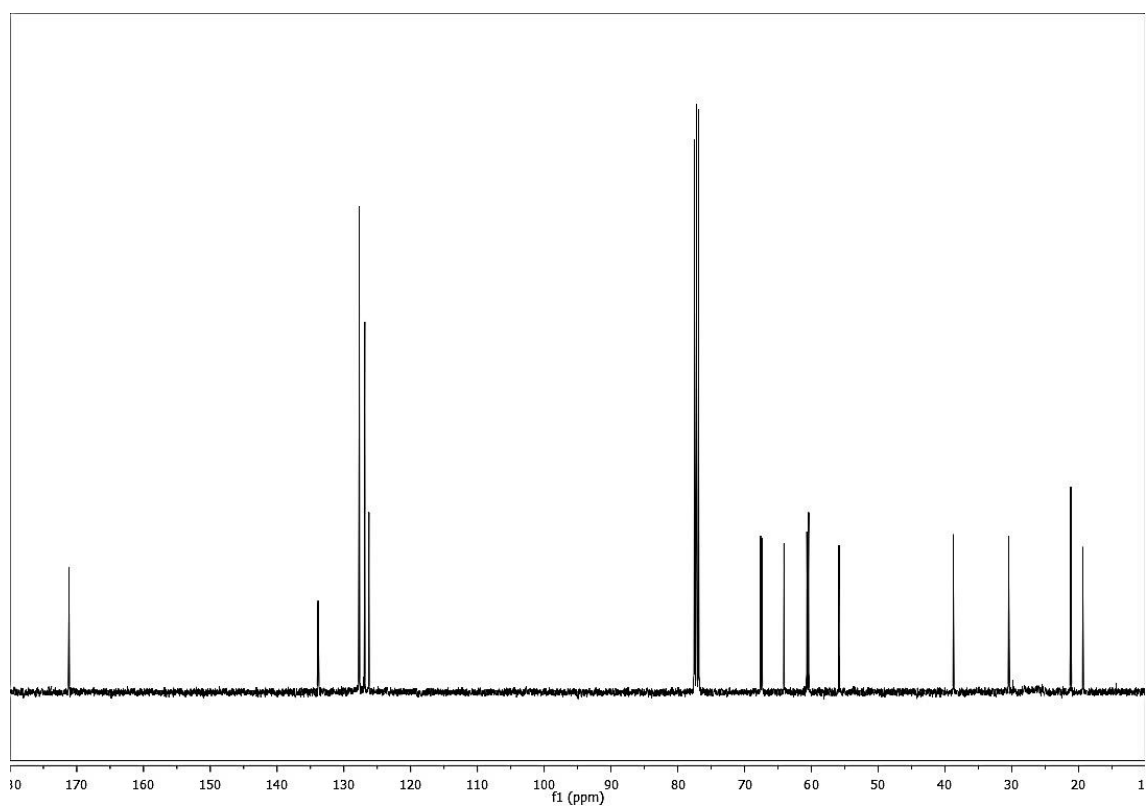
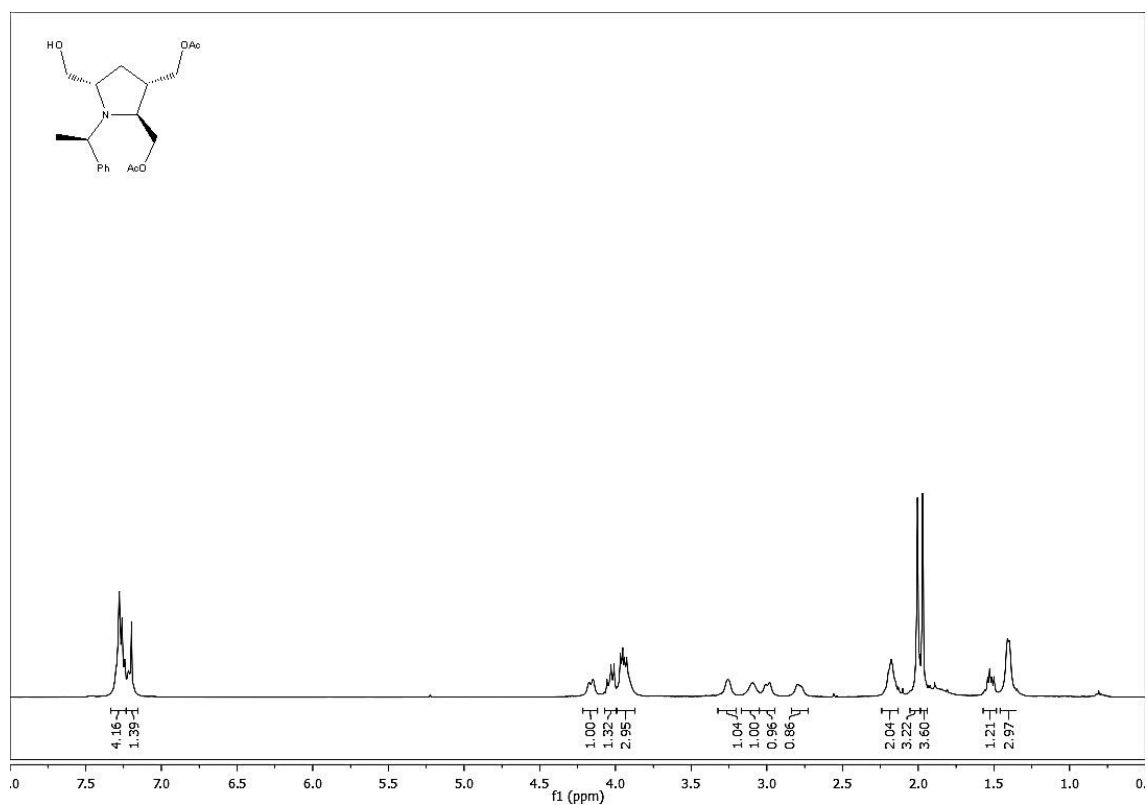
**$^1H$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 1.41 (3H, d,  $J=4.0$  Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.50-1.54 (1H, m, H-4a), 1.88 (1H, sl, OH), 1.97 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.01 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.13-2.22 (2H, m, H-4b e H-3), 2.79 (1H, d,  $J=8.0$  Hz, 2-CHaHb), 2.99 (1H, d,  $J=8.0$  Hz, 2-CHaHb), 3.09 (1H, s, H-2), 3.26 (1H, s, H-5), 3.93-3.97 (3H, m, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph, 5-CH<sub>2</sub>), 4.01-4.06 (1H, m, 3-CHaHb), 4.16 (1H, m, 3-CHaHb), 7.15-7.22 (1H, m, Harom), 7.24-7.28 (4H, m, Harom)

**$^{13}C$  RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm):** 19,23 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 21.12 (OCH<sub>3</sub>), 21.17 (OCH<sub>3</sub>), 30.45 (C-4), 38.74 (C-3), 55.86 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 60.41 (C-2), 60.67 (C-5), 64.08 (3-CH<sub>2</sub>), 67.38 (5-CH<sub>2</sub>), 67.60 (2-CH<sub>2</sub>), 127.06 (Cpara), 127.51 (Cmeta), 127.73 (Corto), 133.88 (Cipso), 171.15 (C=O), 171.19 (C=O)

**ESI-MS:** calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup> 350,19, obtido: 350,20

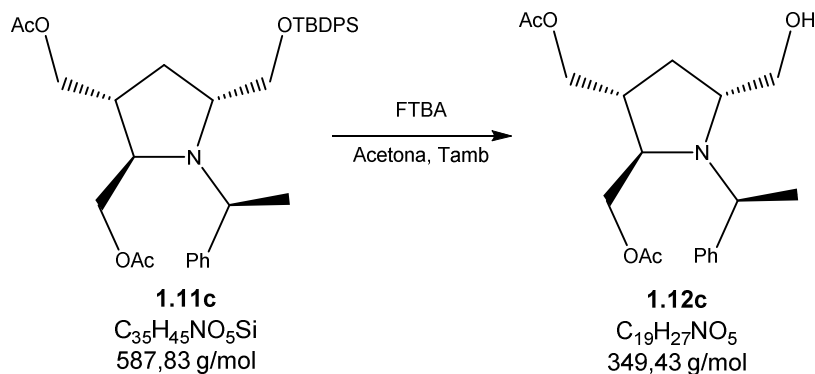
**$R_f$**  = 0,31 (hexano/AcOEt – 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -7,8$  (c1,  $\text{CHCl}_3$ )



### o) Dessilação da Pirrolidona Diacetilada **1.11c**

Síntese de Diacetato de [(2*R*,3*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-*N*-((*S*)-1-feniletil)pirrolidin-2,3-di-il]bis(metileno) (**1.12c**)



Procedeu-se a desproteção de **1.11c**, conforme descrito na secção anterior, a partir de 0,40 g de **1.11c** (0,68 mmol) e 0,60 mL de FTBA (75% em água, 1,7 mmol). O crude obtido após partição do sistema foi purificado por CC. Eluindo-se com uma mistura de hexano /AcOEt (1:1), reuniram-se as frações correspondentes à fração de  $R_f$  0,31 (hexano/AcOEt – 1:1) que forneceram, após a evaporação dos solventes, 0,22 g de um óleo amarelo. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 85%.

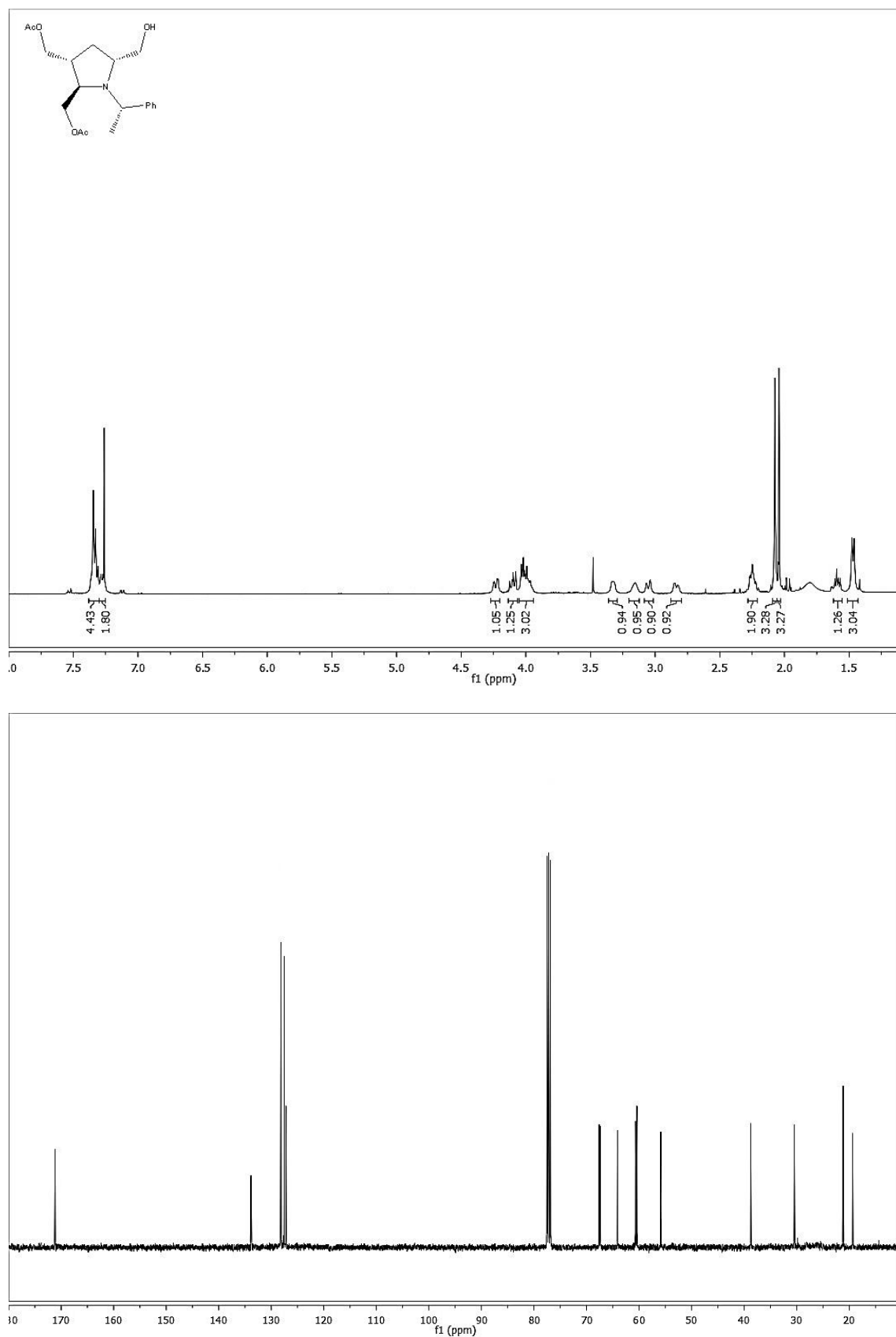
**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 1.47 (3H, d,  $J=4.0$  Hz,  $NCH(\underline{CH}_3)Ph$ ), 1.57-1.61 (1H, m, H-4a), 1.88 (1H, sl, OH), 2.04 (3H, s,  $OCH_3$ ), 2.07 (3H, s,  $OCH_3$ ), 2.22-2.27 (2H, m, H-4b e H-3), 2.80 (1H, d,  $J=8.0$  Hz, 2- $\underline{CHaHb}$ ), 3.05 (1H, d,  $J=8.0$  Hz, 2- $\underline{CHaHb}$ ), 3.12 (1H, s, H-2), 3.29 (1H, s, H-5), 3.95-4.04 (3H, m,  $NCH(\underline{CH}_3)Ph$ , 5- $\underline{CH}_2$ ), 4.08-4.13 (1H, m, 3- $\underline{CHaHb}$ ), 4.20 (1H, m, 3- $\underline{CHaHb}$ ), 7.27-7.29 (1H, m, *Harom*), 7.31-7.36 (4H, m, *Harom*)

**$^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm):** 19,22 ( $NCH(\underline{CH}_3)Ph$ ), 21.12 ( $OCH_3$ ), 21.17 ( $OCH_3$ ), 30.45 (C-4), 38.75 (C-3), 55.86 ( $NCH(\underline{CH}_3)Ph$ ), 60.41 (C-2), 60.67 (C-5), 64.08 (3- $\underline{CH}_2$ ), 67.38 (5- $\underline{CH}_2$ ), 67.51 (2- $\underline{CH}_2$ ), 127.10 (*Cpara*), 127.53 (*Cmeta*), 127.73 (*Corto*), 133.88 (*Cipso*), 171.15 (C=O), 171.19 (C=O)

**ESI-MS:** calculado para  $[C_{19}H_{27}NO_5 + H]^+$  350,19, obtido: 350,23

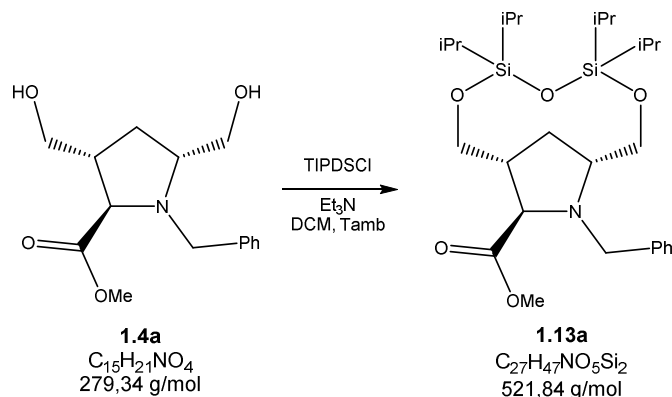
$R_f = 0,31$  (hexano/AcOEt – 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = +6,9$  (c1,  $\text{CHCl}_3$ )



### p) Proteção do Aminoéster 1.4a com TIPDSCI

Síntese de  $(\pm)$ -(1*RS*,9*RS*,11*RS*)-*N*-benzil-4,4,6,6-tetraisopropil-3,5,7-trioxa-10-aza-4,6-disilabicclo[7.2.1]dodecan-11-carboxilato de metilo (**1.13a**)



Em um balão de fundo redondo, isolado do meio sob atmosfera de árgon, preparou-se uma solução de **1.4a** (0,99 g, 3,6 mmol) em DCM anidro (20 mL) sobre a qual foram adicionados  $Et_3N$  (1,25 mL, 8,92 mmol) e o agente protetor na forma de dicloreto de TIPDS (1,35 mL, 4,28 mmol). O sistema permaneceu em agitação e isolado do meio durante 17 horas. Ao fim das quais, adicionou-se 20 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com DCM (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (100 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. A eliminação dos solventes, forneceu um crude castanho que foi purificado por CC. Eluindo-se com DCM, foram reunidas as alíquotas referentes à fração de  $R_f$  0,57 (DCM), que forneceram após evaporação dos solventes, 0,88 g de um sólido branco. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 48%.

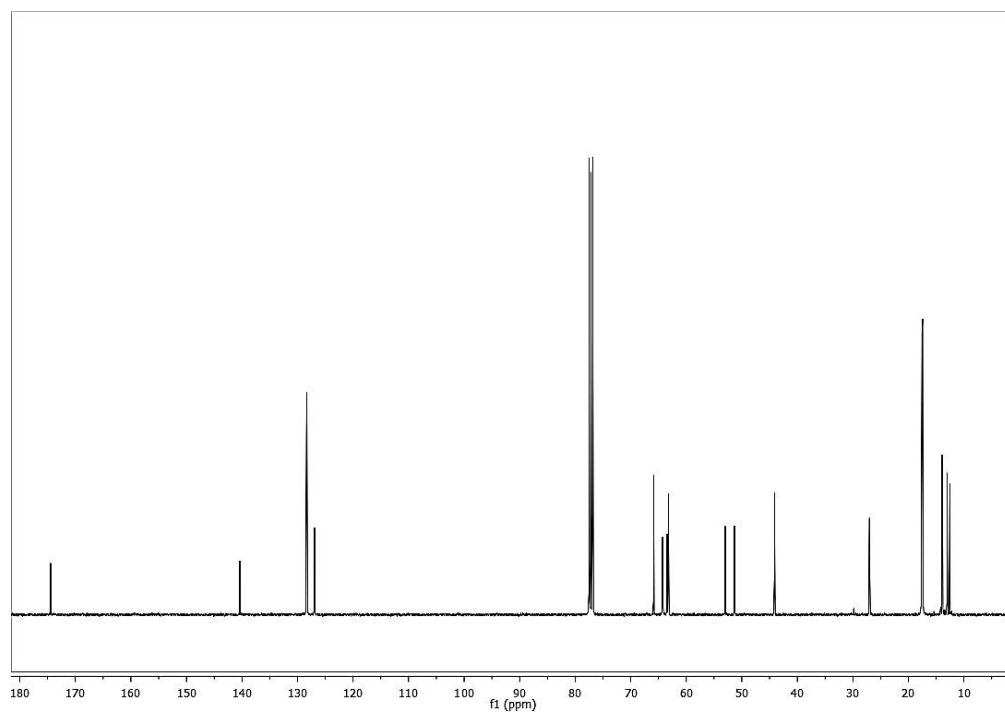
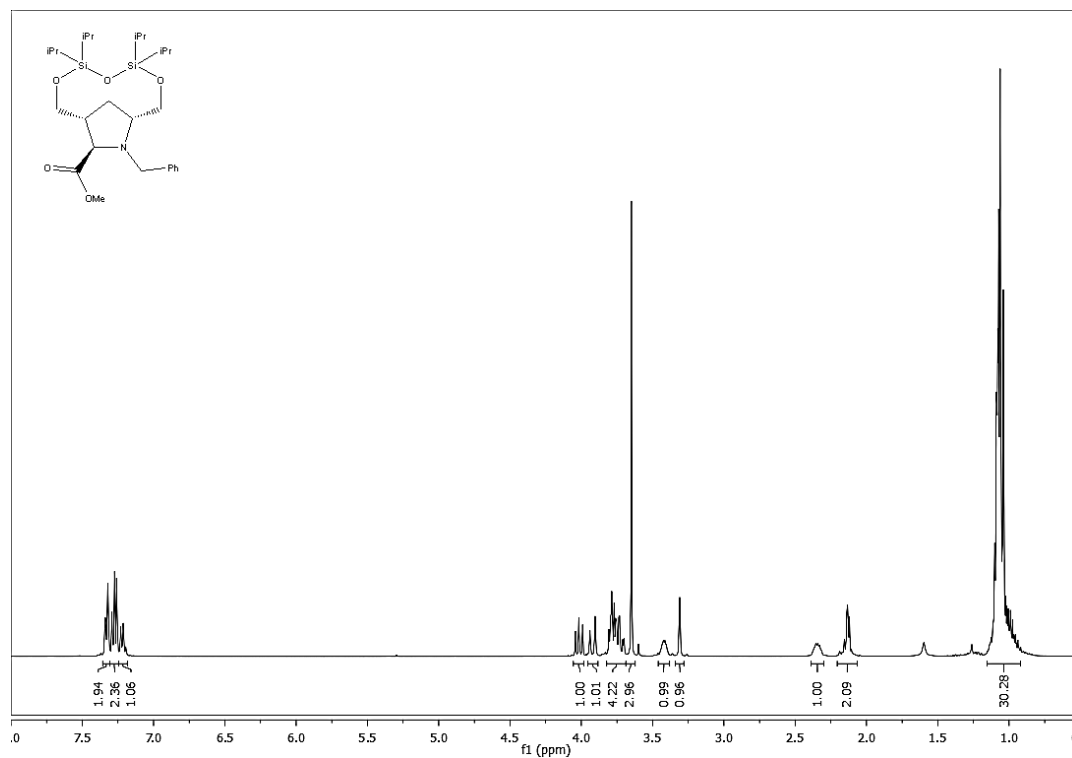
**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 0.92-1.12 (28H, m, 4x  $\underline{CH}(CH_3)_2$  e 4x  $\underline{CH}(CH_3)_2$ ), 2.11-2.19 (2H, m, H-4a e H-4b), 2.32-2.40 (1H, m, H-3), 3.31 (1H, s, H-5), 3.40-3.44 (1H, m, H-2), 3.65 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.70-3.81 (4H, m,  $NCHaHb$ , 3- $\underline{CH}_2$  e 5- $\underline{CHaHb}$ ), 3.92 (1H, d,  $J=14.3$  Hz,  $NCHaHb$ ), 3.98-4.06 (1H, m, 5- $\underline{CHaHb}$ ), 7.20-7.23 (1H, m,  $H_{para}$ ), 7.26-7.97 (2H,  $H_{meta}$ ), 7.32-7.34 ( $H_{orto}$ )

**$^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm):** 12.55, 13.04, 13.85, 13.96 (4x  $\underline{CH}(CH_3)_2$ ),

17.44, 17.52, 17.55, 17.59, 17.65 (4x CH(C $\underline{\text{H}}_3)_2$ ), 27.02 (C-4), 44.11 (C-3), 51.33 (OCH $_3$ ), 52.99 (NCH $_2$ ), 63.23 (C-2), 63.45 (3-CH $_2$ ), 64.26 (5-CH $_2$ ), 65.87 (C-5), 126.94 (*Cpara*), 128.31 (*Cmeta*), 128.39 (*Corto*), 140.37 (*Cipso*), 174.44 (C=O)

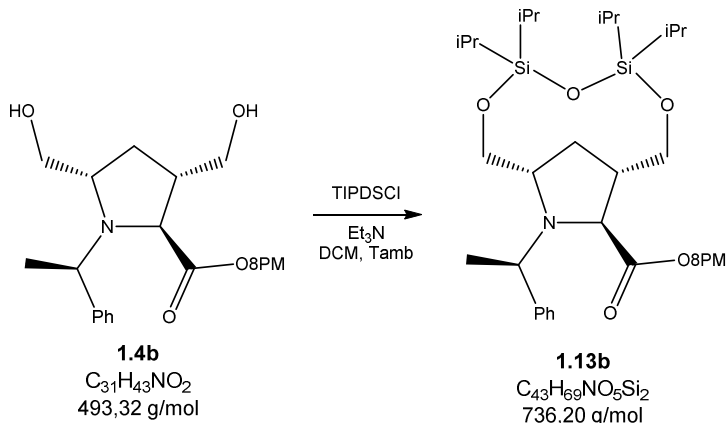
**ESI-MS:** calculado para [C $_{27}$ H $_{47}$ NO $_5$ Si $_2$  + H] $^+$  522,30, obtido 522,29

**R $_f$**  = 0,57 (DCM)



### q) Proteção do aminoéster 1.4b com TIPDSCI

Síntese de (1*S*,9*S*,11*S*)-4,4,6,6-tetraisopropil-*N*-((*S*)-1-feniletil)-3,5,7-trioxa-10-aza-4,6-disilabíciclo[7.2.1]dodecil-11-carboxilato de (-)-8-fenimentilo (**1.13b**)



Aplicou-se a mesma metodologia descrita na secção anterior para a síntese de **1.13a**, a partir de 1,05 g de **1.4b** (2,12 mmol), 0,75 mL de  $Et_3N$  (5,3 mmol) e 0,85 mL do agente protetor (2,6 mmol). O crude obtido após partição do sistema foi purificado em CC. Eluindo-se com DCM, foram reunidas as alíquotas referentes à fração de  $R_f$  0,71 (DCM), que forneceram após evaporação dos solventes, 0,99 g de um sólido branco. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 64%.

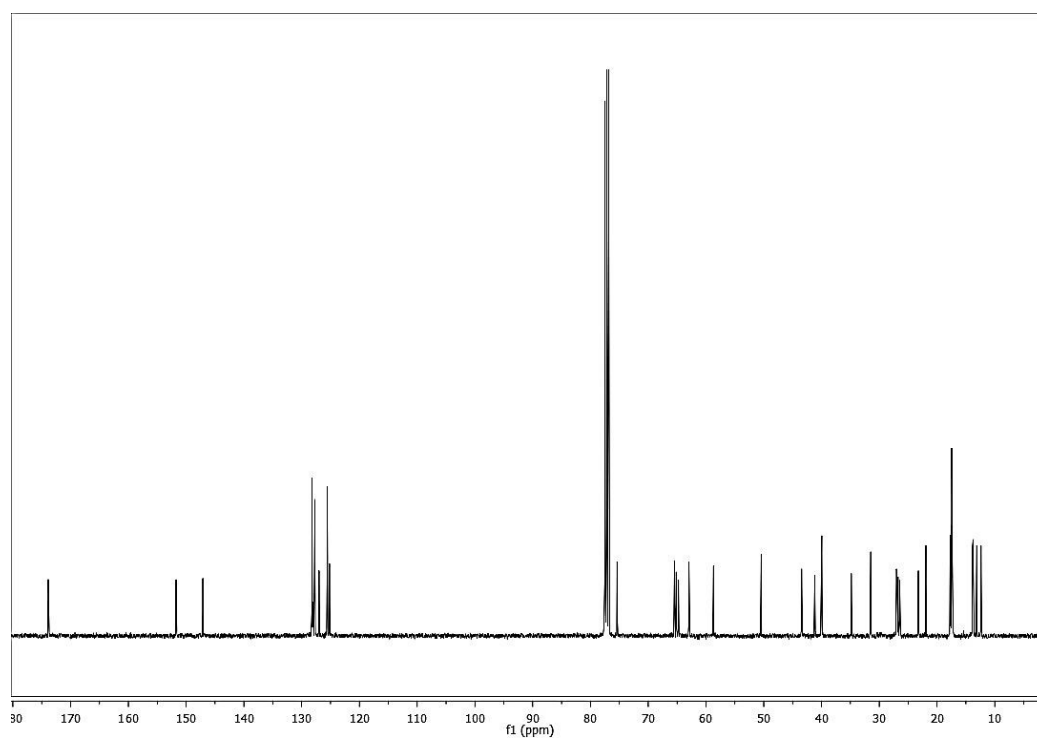
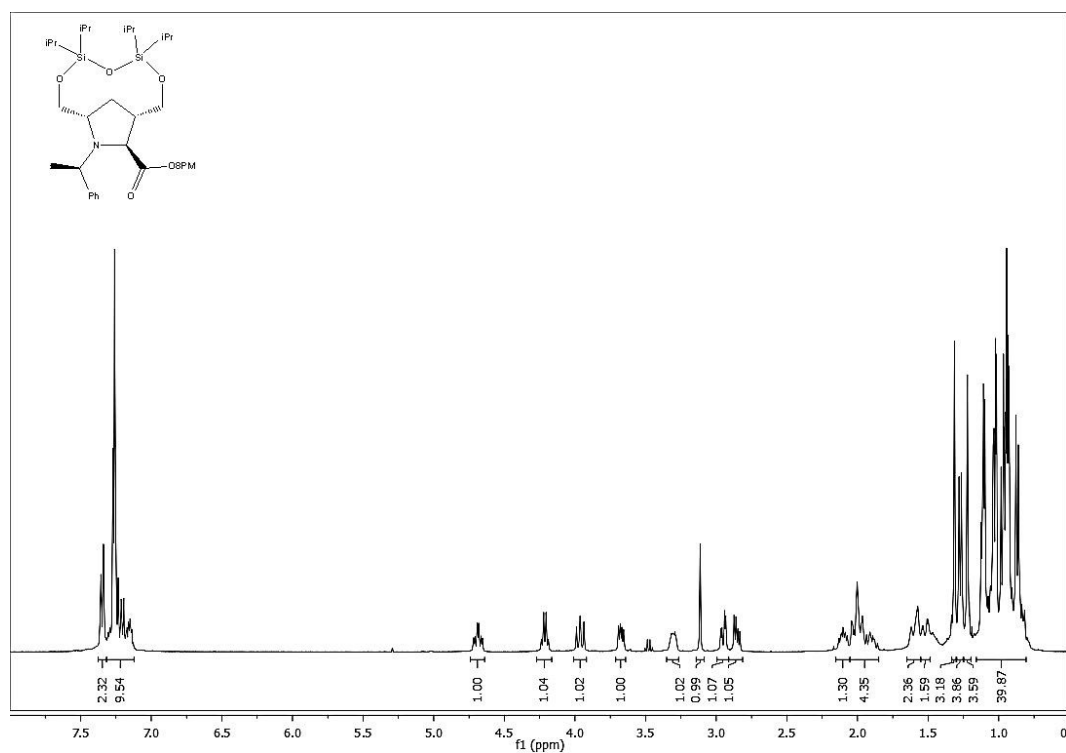
**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 0.82-0.84 (1H, m, H-3'a), 0.87 (3H, d,  $J=6.5$  Hz, 5'-CH<sub>3</sub>), 0.93-1.12 (30H, m, 4x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, H-4'a e H-6'a), 1.22 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 1.27 (3H, d,  $J=6.7$  Hz, NH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.31 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>), 1.44-1.62 (3H, m, H-3'b, H-4'b e H-5'), 1.84-2.04 (4H, m, H-2', H-4a, H-4b, H-6'b), 2.07-2.13 (1H, m, H-3), 2.85 (1H, dd,  $J_1=10.8$  Hz,  $J_2=5.4$  Hz, 5-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 2.95 (1H, dd,  $J_1=10.8$  Hz,  $J_2=3.3$  Hz, 5-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.11 (1H, s, H-2), 3.29-3.32 (1H, m, H-5), 3.67 (1H, dd,  $J_1=9.6$  Hz,  $J_2=5.1$  Hz, 3-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.21 (1H, ta,  $J=9.6$  Hz, 3-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 4.21 (1H, q,  $J=6.7$  Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 4.69 (1H, dt,  $J_1=10.6$  Hz,  $J_2=4.0$  Hz, H-1'), 7.13-7.30 (8H, m, Harom), 7.34-7.36 (2H, m, Harom).  **$^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm):** 12.39, 13.13, 13.75, 13.86 (4x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.27, 17.30, 17.39, 17.44, 17.57 (4x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.94 (5'-CH<sub>3</sub>), 23.23 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 26.45 (8'-CH<sub>3</sub>), 26.75 (C-4), 26.93 (8'-CH<sub>3</sub>), 27.04 (C-4'), 31.46 (C-5'), 34.85 (C-3'), 39.96 (C-8'), 41.17 (C-6'), 43.45 (C-3), 50.43 (C-2'), 58.70 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph),

62.95 (C-5), 64.75 (3-CH<sub>2</sub>), 65.15 (5-CH<sub>2</sub>), 65.46 (C-2), 75.38 (C-1'), 125.18, 125.57, 127.00, 127.72, 128.07, 128.20 (*Carom*), 147.10 (*Cipso*), 151.73 (8'-*Cipso*), 173.87 (C=O)

**ESI-MS:** calculado para [C<sub>43</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 736.47, obtido 736.50

**R<sub>f</sub>** = 0,71 (DCM)

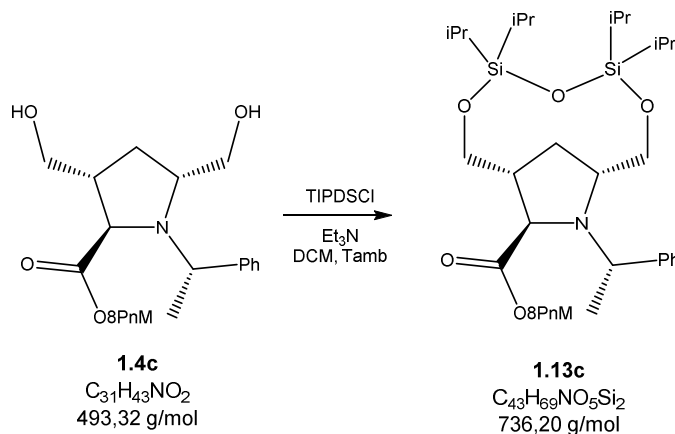
**[α]<sub>D</sub><sup>20 °C</sup>** = - 3,8 (c1, CHCl<sub>3</sub>)





### r) Proteção do aminoéster 1.4c com TIPDSCI

Síntese de (1*R*,9*R*,11*R*)-4,4,6,6-tetraisopropil-*N*-((*S*)-1-feniletil)-3,5,7-trioxa-10-aza-4,6-disilabíciclo[7.2.1]dodecil-11-carboxilato de (+)-8-fenilneomentilo (**1.13c**)



Aplicou-se a mesma metodologia descrita nas secções anteriores para a síntese de **1.13a** e **1.13b**, a partir de 1,21 g de **1.4c** (2,46 mmol), 0,85 mL de  $Et_3N$  (6,2 mmol) e 0,95 mL do agente protetor (3,0 mmol). O crude obtido após partição do sistema foi purificado em CC. Eluindo-se com DCM, foram reunidas as alíquotas referentes à fração de  $R_f$  0,71 (DCM), que forneceram após evaporação dos solventes, 1,06 g de um sólido branco. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 59%.

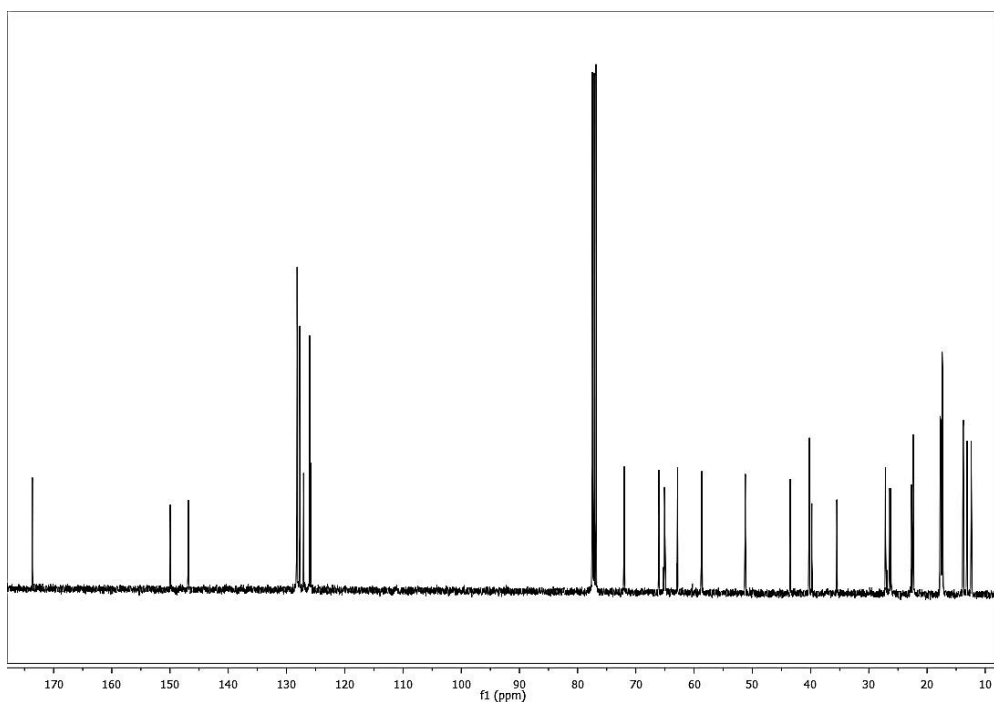
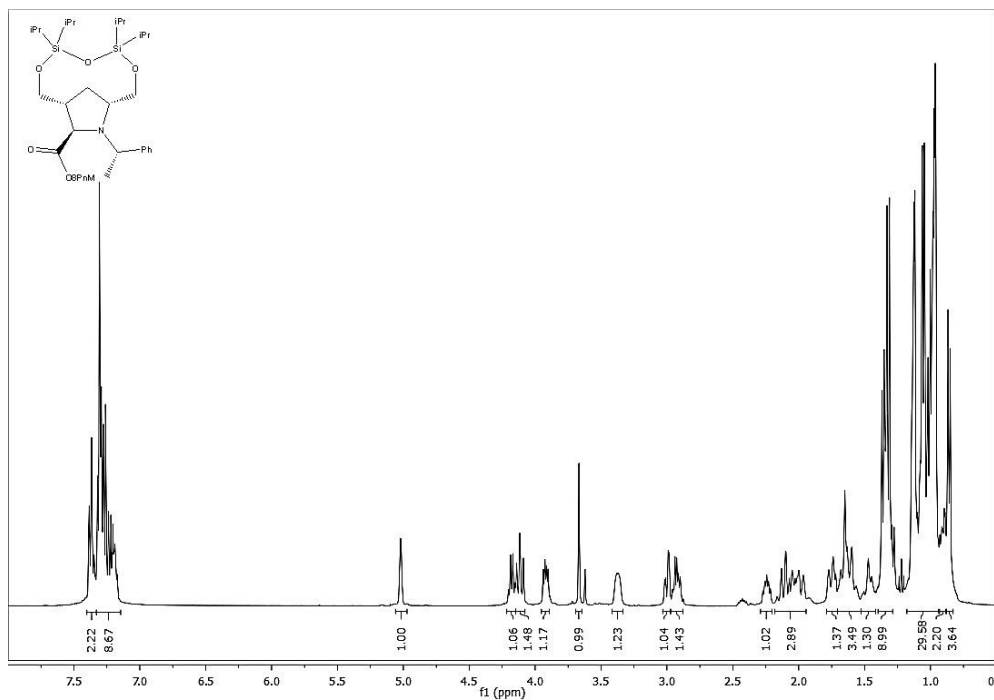
**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 0.86 (3H, d,  $J=6.5$  Hz, 5'- $CH_3$ ), 0.89-0.93 (1H, m, H-4'a), 0.96-1.14 (30H, m, 4x  $\underline{CH(CH_3)_2}$ , 4x  $\underline{CH(CH_3)_2}$ , H-3'a e H-6'a), 1.31 (3H, s, 8'- $CH_3$ ), 1.33 (3H, s, 8'- $CH_3$ ), 1.36 (3H, d,  $J=6.7$  Hz,  $NCH(\underline{CH_3})Ph$ ), 1.45-1.52 (1H, m, H-4'b), 1.56-1.68 (2H, m, H-2' e H-5'), 1.72-1.77 (1H, m, H-3'b), 1.96-2.16 (3H, m, H-4a, H-4b e H-6'b), 2.21-2.27 (1H, m, H-3), 2.90-2.96 (1H, m, 3- $\underline{CHaHb}$ ), 3.00 (1H, dd,  $J_1=10.8$  Hz,  $J_2=3.2$  Hz, 3- $\underline{CHaHb}$ ), 3.36-3.39 (1H, m, H-5), 3.67 (1H, s, H-2), 3.92 (1H, dd,  $J_1=9.6$  Hz,  $J_2=5.0$  Hz, 5- $\underline{CHaHb}$ ), 4.12 (1H, t,  $J=10.4$  Hz, 5- $\underline{CHaHb}$ ), 4.18 (1H, q,  $J=6.7$  Hz,  $NCH(\underline{CH_3})Ph$ ), 5.02 (1H, s, H-1'), 7.17-7.32 (8H, m, *Harom*), 7.35-7.38 (2H, m, *Harom*)  **$^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm):** 12.41, 13.14, 13.76, 13.84 (4x  $\underline{CH(CH_3)_2}$ ), 17.29, 17.32, 17.40, 17.46, 17.67 (4x  $\underline{CH(CH_3)_2}$ ), 22.35 (5'- $CH_3$ ), 22.38 (C-4'), 22.67 ( $NCH(\underline{CH_3})Ph$ ), 26.19 (8'- $CH_3$ ), 26.41 (8'-

CH<sub>3</sub>), 27.09 (C-5'), 27.16 (C-4), 35.49 (C-3'), 39.77 (C-8'), 40.19 (C-6'), 43.49 (C-3), 51.20 (C-2'), 58.68 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 62.58 (C-5), 65.01 (3-CH<sub>2</sub>), 65.09 (5-CH<sub>2</sub>), 66.04 (C-2), 72.01 (C-1'), 125.83, 126.03, 126.07, 127.08, 127.74, 128.18, 128.22 (*Carom*), 146.83 (*Cipso*), 149.96 (8'-*Cipso*), 173.65 (C=O)

**ESI-MS:** calculado para [C<sub>43</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 736.47, obtido 736.48

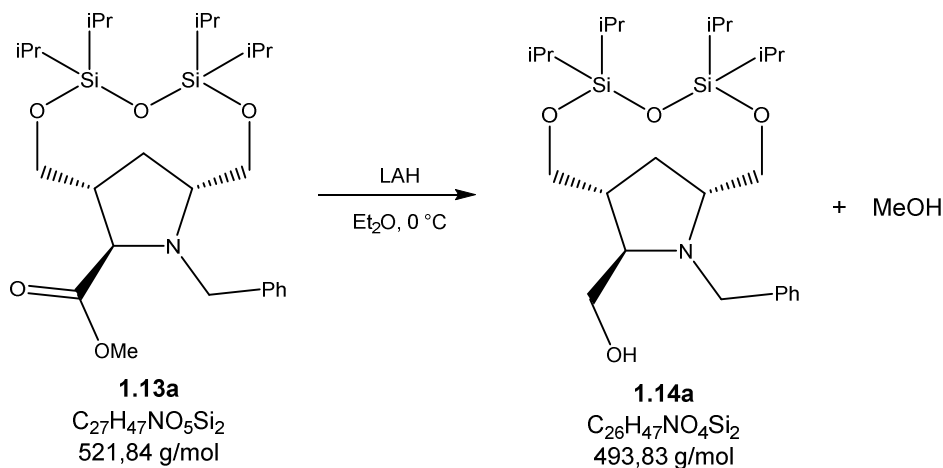
**R<sub>f</sub>** = 0,71 (DCM)

**[α]<sub>D</sub><sup>20 °C</sup>** = + 12.6 (c1, CHCl<sub>3</sub>)



### s) Redução do Aminoéster 1.13a com LAH

Síntese de [(±)-(1*R*,9*R*,11*R*)-*N*-benzil-4,4,6,6-tetraisopropil-3,5,7-trioxa-10-aza-4,6-disilabicyclo[7.2.1]dodecan-11-il]metanol (**1.14a**)



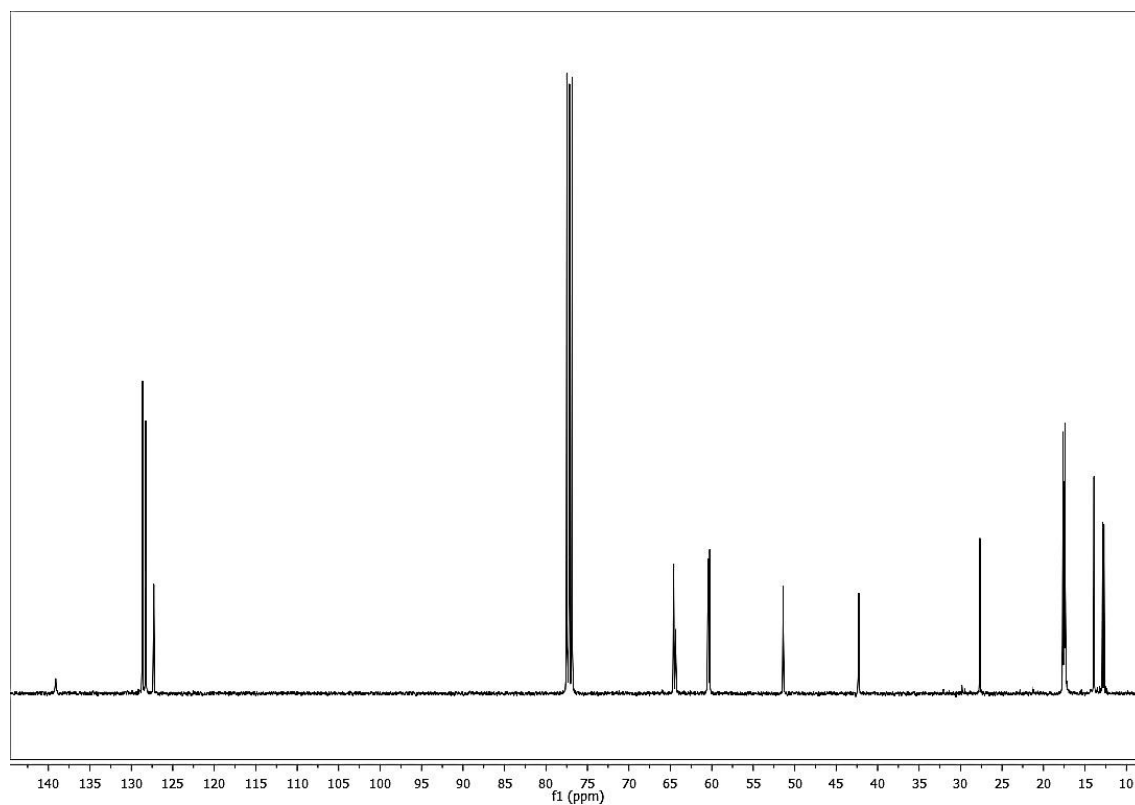
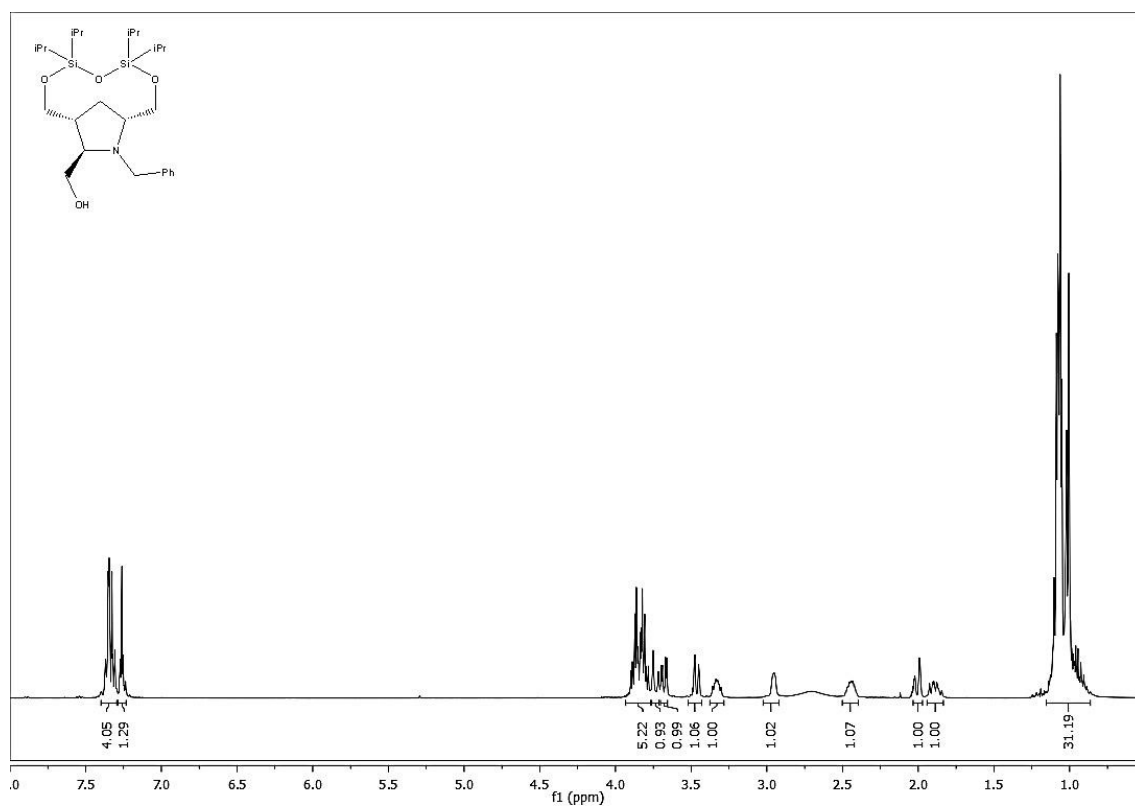
Adotou-se o mesmo procedimento descrito nas anteriores reduções com LAH, a partir de 0,88 g de **1.13a** (1,7 mmol) e 0,26 g de LAH (6,8 mmol). Após a partição do sistema, obteve-se um crude que foi purificado por CC. Eluindo-se com uma mistura de hexano/AcOEt (1:1), foram reunidas as alíquotas referentes à fração de  $R_f$  0,66 (hexano/AcOEt – 1:1), que forneceram após evaporação dos solventes, 0,79 g de um óleo amarelo claro. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 95%.

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 0.91-1.10 (28H, m, 4x  $\underline{CH}(CH_3)_2$ , 4x  $\underline{CH}(CH_3)_2$ ), 1.84-1.92 (1H, m, H-4a), 2.01 (1H, dd,  $J_1=13.5$  Hz,  $J_2=2.1$  Hz, H-4b), 2.41-2.48 (1H, m, H-3), 2.71 (1H, sl, OH), 2.95 (1H, s, H-5), 3.30-3.36 (1H, m, H-2), 3.46 (1H, dd,  $J_1=11.0$  Hz,  $J_2=1.1$  Hz, 3- $\underline{CHaHb}$ ), 3.68 (1H, dd,  $J_1=11.1$  Hz,  $J_2=3.2$  Hz, 3- $\underline{CHaHb}$ ), 3.73 (1H, d,  $J=14.0$  Hz,  $\underline{NCHaHb}$ ), 3.78-3.90 (5H, m,  $\underline{NCHaHb}$ , 2- $\underline{CH_2}$  e 5- $\underline{CH_2}$ ), 7.24-2.27 (1H, m,  $H_{para}$ ), 7.31-7.73 (4H, m,  $H_{arom}$ )

**$^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm):** 12.71, 12.87, 13.91, 13.93 (4x  $\underline{CH}(CH_3)_2$ ), 17.38, 17.39, 17.42, 17.48, 17.54, 17.56, 17.65, 17.66 (4x  $\underline{CH}(\underline{CH_3})_2$ ), 27.67 (C-4), 42.29 (C-3), 51.38 (N- $\underline{CH_2}$ ), 60.25 (2- $\underline{CH_2}$ ), 60.39 (3- $\underline{CH_2}$ ), 60.47 (C-2), 64.35 (C-5), 64.59 (5- $\underline{CH_2}$ ), 127.29 ( $C_{para}$ ), 128.26 ( $C_{orto}$ ), 128.66 ( $C_{para}$ ), 139.13 ( $C_{ipso}$ ).

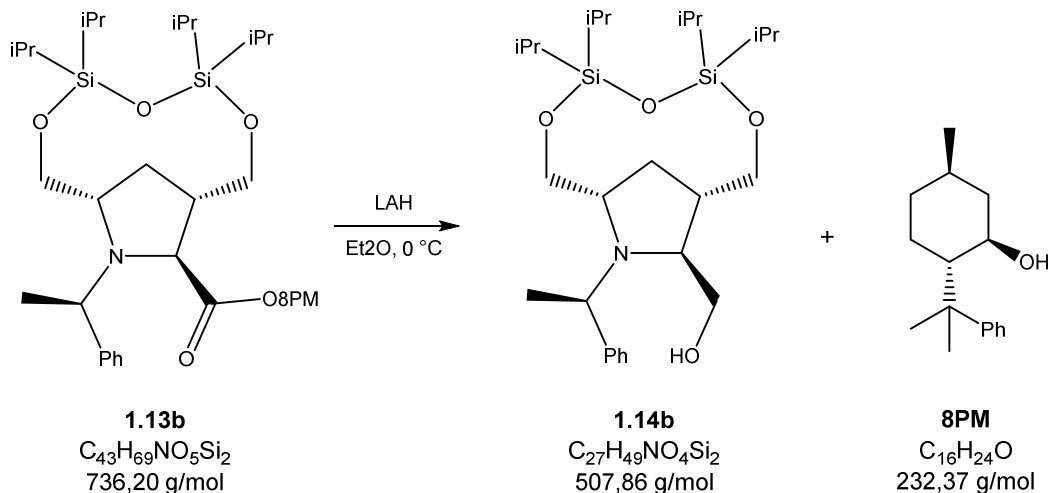
**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{NO}_4\text{Si}_2 + \text{H}]^+$  494,30, obtido: 494,32

**R<sub>f</sub>** = 0,66 (hexano/AcOEt – 1:1)



### t) Redução do aminoéster **1.13b** com LAH

Síntese de [(1*S*,9*S*,11*S*)-4,4,6,6- tetraisopropil-*N*-((*S*)-1-fenil-etil)-3,5,7-trioxa-10-aza-4,6-disilabiclo[7.2.1]dodecil-11-il]metanol (**1.14b**)



Adotou-se o mesmo procedimento descrito nas anteriores reduções com LAH, a partir de 0,99 g de **1.13b** (1,4 mmol) e 0,21 g de LAH (5,4 mmol). O crude obtido após partição do sistema foi purificado em CC. Eluindo-se com DCM, isolou-se a fração de R<sub>f</sub> 0,50, correspondente ao auxiliar quiral recuperado, **8PM** (0,29 g, 96%), que foi armazenado, a seguir eluindo-se com uma mistura de hexano/AcOEt (1:1), foram reunidas as alíquotas referentes à fração de R<sub>f</sub> 0,66 (hexano/AcOEt – 1:1), que forneceram após evaporação dos solventes, 0,64 g de um óleo amarelo. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 93%.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 0.91-1.11 (28H, m, 4x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.48 (3H, d, *J*=5.9 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.75-1.82 (1H, m, H-4a), 2.06 (1H, d, *J*=13.5 Hz, H-4b), 2.38 (1H, s, H-3), 2.90 (1H, s, H-2), 2.95 (1H, d, *J*=10.7 Hz, 3-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.18 (1H, d, *J*=10.6 Hz, 3-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.38 (1H, s, H-5), 3.68-3.72 (1H, m, 2-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.75-3.85 (3H, m, 2-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>, 5-CH<sub>2</sub>), 3.98 (1H, q, *J*=6.6 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 7.24-7.27 (1H, m, H<sub>para</sub>), 7.30-7.37 (4H, m, H<sub>arom</sub>)

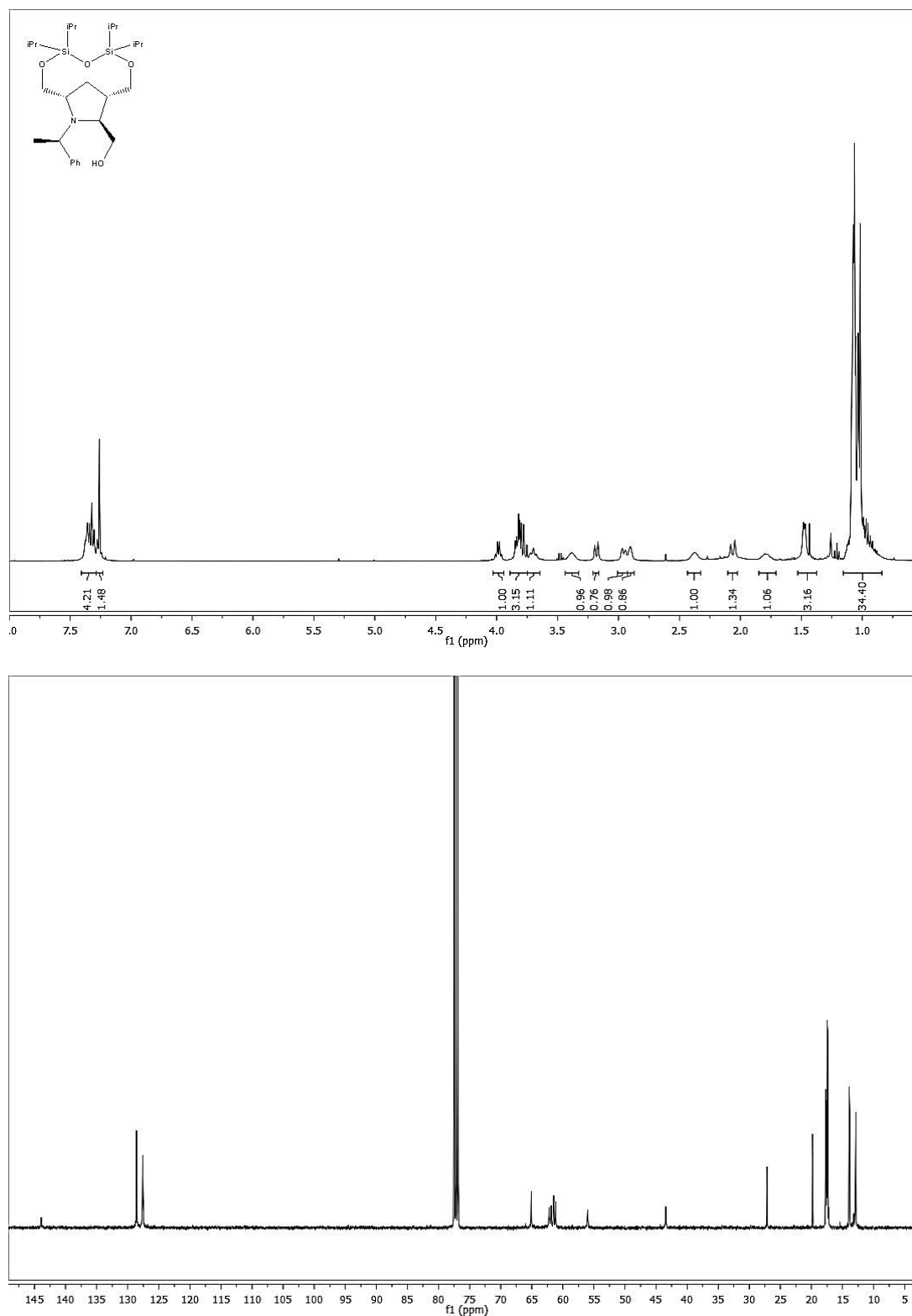
**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 12.86, 12.93, 13.83, 1.94 (4x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.38, 17.45, 17.48, 17.57, 17.64, 17.71 (4x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.81 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 27.13 (C-4), 43.46 (C-3), 56.00 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 61.16 (C-5), 61.48 (3-CH<sub>2</sub>),

61.89 (2-CH<sub>2</sub>), 62.21 (C-2), 65.08 (5-CH<sub>2</sub>), 127.56 (*Cpara*), 127.60 (*Corto*), 128.59 (*Cmeta*), 143.93 (*Cipso*)

**ESI-MS:** calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 508.32, obtido: 508.30

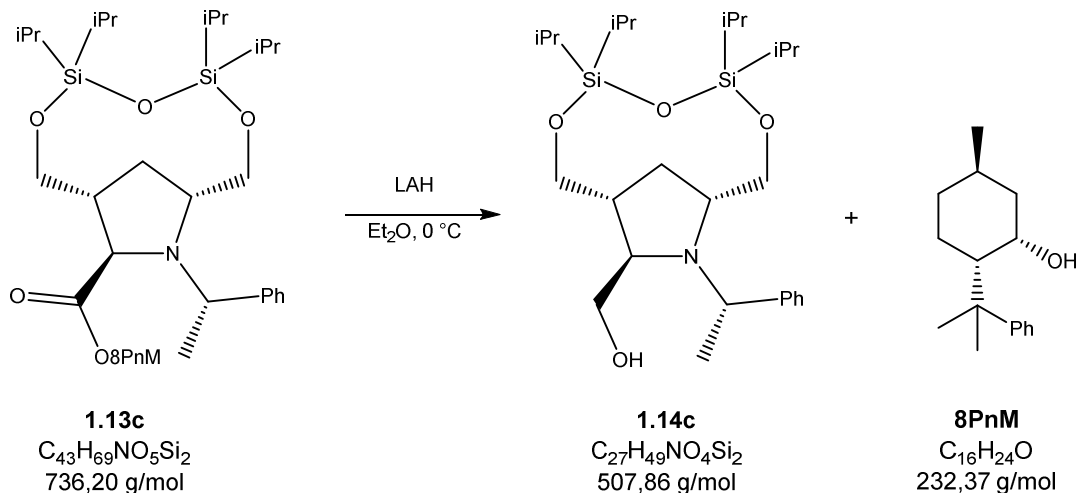
**R<sub>f</sub>** = 0,66 (hexano/AcOEt – 1:1)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20 °C</sup> = - 6,1 (c1, CHCl<sub>3</sub>)



### u) Redução do Aminoéster 1.13c com LAH

Síntese de [(1*R*,9*R*,11*R*)-4,4,6,6-tetraisopropil-*N*-((*S*)-1-feniletil)-3,5,7-trioxa-10-aza-4,6-disilabiclo[7.2.1]dodecil-11-il]metanol (**1.14c**)



Aplicou-se a mesma metodologia descrita nas secções anteriores para a síntese de **1.14a** e **1.14b**, a partir de 1,06 g de **1.13c** (1,44 mmol) e 0,22 g de LAH (5,8 mmol). O crude obtido após partição do sistema foi purificado em CC. Eluindo-se com DCM, isolou-se a fração de R<sub>f</sub> 0,50, correspondente ao auxiliar quiral recuperado, **8PnM** (0,32 g, 95%), que foi armazenado, a seguir eluindo-se com uma mistura de hexano/AcOEt (1:1), foram reunidas as alíquotas referentes à fração de R<sub>f</sub> 0,66 (hexano/AcOEt – 1:1), que forneceram após evaporação dos solventes, 0,69 g de um sólido branco. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 95%.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 0.91-1.11 (28H, m, 4x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.48 (3H, d, *J*=6.2 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 1.75-1.82 (1H, m, H-4a), 2.06 (1H, d, *J*=14.4 Hz, H-4b), 2.37 (1H, s, H-3), 2.90 (1H, s, H-2), 2.95 (1H, d, *J*=10.8 Hz, 3-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.18 (1H, d, *J*=10.6 Hz, 3-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.39 (1H, s, H-5), 3.67-3.72 (1H, m, 2-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>), 3.75-3.85 (3H, m, 2-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>, 5-CH<sub>2</sub>), 3.98 (1H, q, *J*=6.7 Hz, NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 7.24-7.28 (1H, m, H<sub>para</sub>), 7.30-7.37 (4H, m, H<sub>arom</sub>)

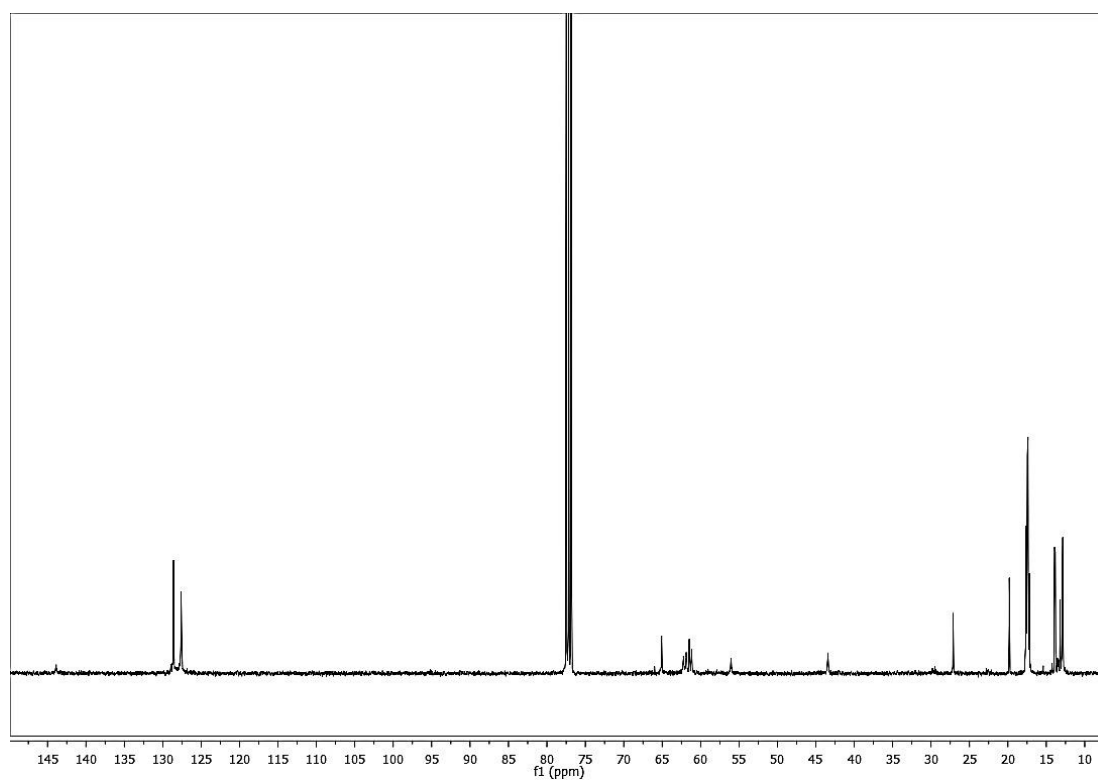
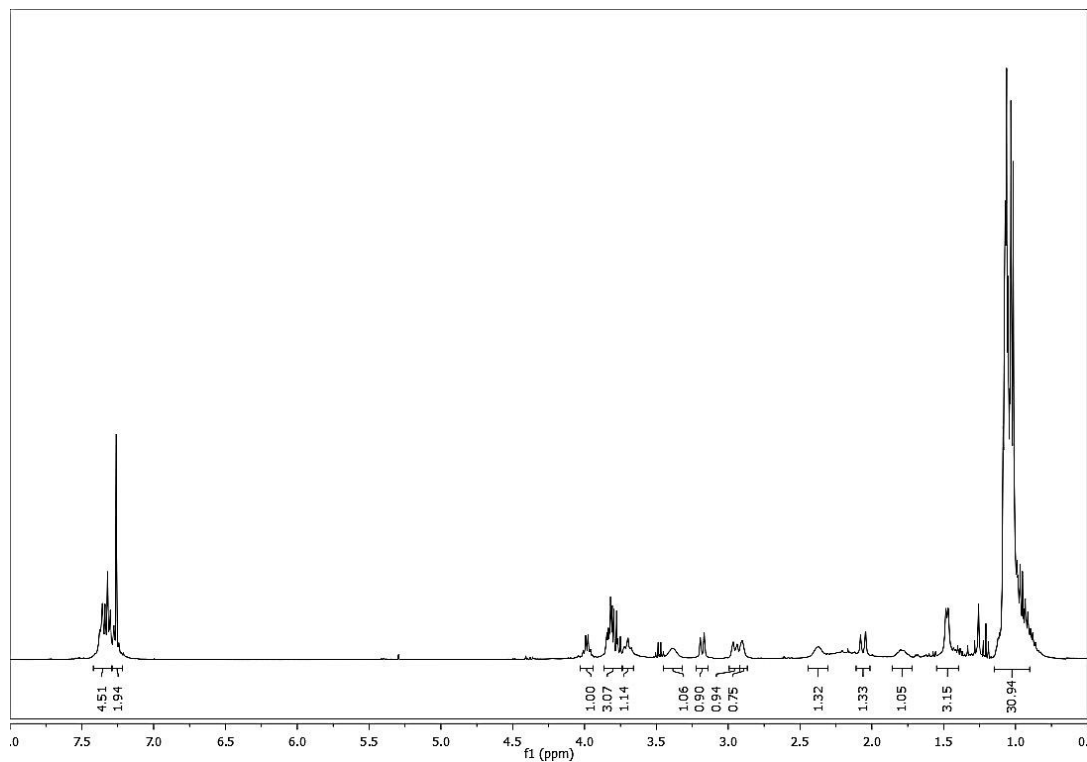
**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):** 12.86, 12.93, 13.83, 1.94 (4x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.23, 17.37, 17.39, 17.45, 17.48, 17.57, 17.64, 17.70 (4x CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.81 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 27.13 (C-4), 43.43 (C-3), 56.03 (NCH(CH<sub>3</sub>)Ph), 61.17 (C-5),

61.47 (3-CH<sub>2</sub>), 61.87 (2-CH<sub>2</sub>), 62.23 (C-2), 65.07 (5-CH<sub>2</sub>) 127.56 (*Cpara*),  
127,61 (*Corto*), 128.60 (*Cmeta*), 143.87 (*Cipso*)

**ESI-MS:** calculado para [C<sub>27</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> 508.32, obtido: 508.30

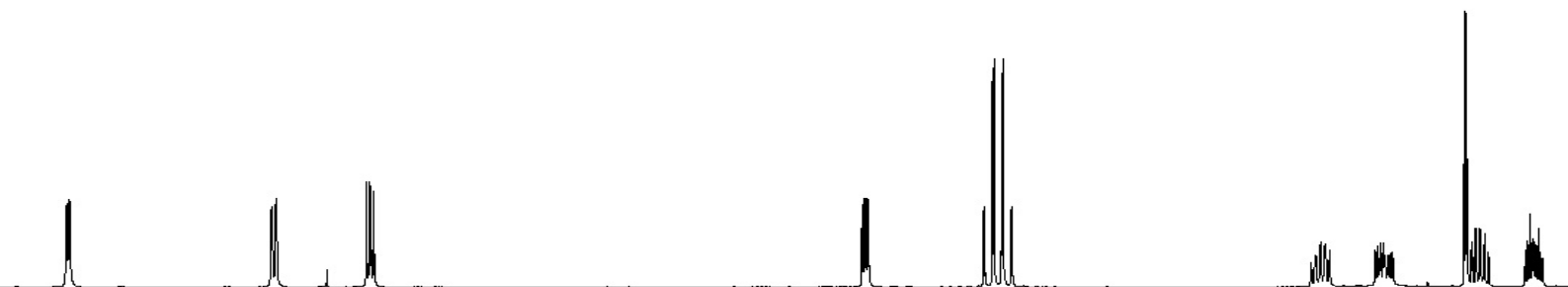
**R<sub>f</sub>** = 0,66 (hexano/AcOEt – 1:1)

**[α]<sub>D</sub><sup>20 °C</sup>** = +4,9 (c1, CHCl<sub>3</sub>)





***SÍNTESE ENANTIOSSELETIVA DE ISÓSTEROS DA  
RASAGILINA, BASEADOS NO ANEL DO 1-PIRINDANO,  
COMO UMA NOVA ESTRATÉGIA NA OBTENÇÃO DE  
FÁRMACOS NEUROPROTETORES***





## 2.1. Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer: Aspectos Gerais e Tratamento

A degeneração do Sistema Nervoso Central (SNC) é um processo natural e inevitável, tendo em vista que, como todas as outras células presentes nos organismos, os neurónios morrem. Contudo este tipo de célula, altamente diferenciada, não é repostado ao longo da vida. Esse processo pode ser acelerado ou intensificado, levando a uma progressiva e irreversível perda das capacidades motoras e cognitivas. Facto que, associado a uma maior expectativa de vida, tem levado a um preocupante aumento na população de pessoas que apresentam, em algum grau, quadros de demência.

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (DSM-IV), define demência como um impedimento adquirido das funções cognitivas que incluem um decréscimo precoce de memória associado à perda de outra função, como atenção, capacidade de percepção espacial ou comunicativa, ou uma diminuição das funcionalidades executoras de planeamento, organização, sequenciamento ou abstração.<sup>61</sup>

São muitos os fatores que levam à demência, dentre os quais podemos citar os mecânicos: acidentes, traumatismos crânio-encefálicos, etc.; bioquímicos: ação dos radicais-livres (ou outros oxidantes biológicos) no SNC, calcificação das proteínas no cérebro (em especial da mielina), apoptose dos neurónios motores, etc.; e epidemiológicos: encefalites, meningites virais e, em especial, as comumente chamadas Doenças Neurodegenerativas (DN), caracterizadas por promover uma maior e mais rápida perda de neurónios, destacando-se a doença de Parkinson (DP) e a doença de Alzheimer (DA).

### 2.1.2. Doença de Parkinson

James Parkinson, médico inglês, descreveu a patologia, que hoje leva seu nome, em 1817 usando o termo *paralysis agitans* e, em sua monografia, apontou algumas das características da doença, como tremores, rigidez, dificuldades de locomoção. 50 anos depois, o neurologista francês Jean-Martin

Charcot, além de estudar os sintomas mais comuns apontados por Parkinson, definiu o que se tornaria o sintoma principal da DP, a bradicinesia reconhecendo também as alterações nas articulações, falta de autonomia e a dor que acompanham o portador. Em 1895 novos estudos levaram à luz as lesões cerebrais, mas somente em 1953, um estudo mais abrangente delineou a perda seletiva de células, a despigmentação e degeneração da substância negra do cérebro. (Figura 15)



Figura 15: Substância negra (área do cérebro afetada na doença de Parkinson), imagem computadorizada de parte do cérebro de um indivíduo normal (esquerda) e de outro acometido pelo mal de Parkinson (direita). Créditos da Imagem: [http://www.portaldoenvelhecimento.org.br/artigos/p101\\_clip\\_image002.jpg](http://www.portaldoenvelhecimento.org.br/artigos/p101_clip_image002.jpg) (acedido em 02 de abril de 2013)

Na década de 1960, descobriu-se que os níveis de **dopamina** eram reduzidos nos portadores de DP e que a **levodopa** (figura 16), como precursor deste neurotransmissor, poderia ser usada no tratamento da DP.<sup>62</sup>

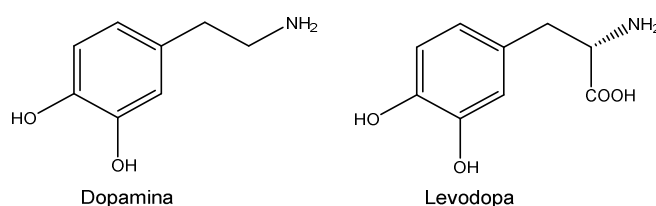


Figura 16: Fórmulas estruturais da Dopamina e seu precursor, Levodopa

A DP é uma doença neurodegenerativa progressiva e severa com quadro clínico manifestando-se geralmente entre os 50 e 70 anos de idade, sendo caracterizada pela morte progressiva dos neurónios dopaminérgicos da substância negra compacta (SNc). Os neurónios dopaminérgicos da SNc são

particularmente vulneráveis ao processo neurodegenerativo que ocorre na DP. A degeneração destas células resultará na diminuição da produção de dopamina com consequente disfunção da via nigroestriatal e é responsável pelas desordens motoras características desta doença. Além das alterações motoras, défices cognitivos são encontrados em paciente com DP. Modelos experimentais animais e estudos clínicos em pacientes demonstram que alterações dos núcleos da base resultam em distúrbios cognitivos. Além das alterações cognitivas e da memória, 15 a 20% dos pacientes desenvolvem demência no decorrer da evolução da doença. Lentidão no processamento das informações e prejuízo na aquisição das memórias de curto prazo.<sup>63</sup>

A dopamina é uma catecolamina sintetizada nos terminais dos neurónios dopaminérgicos a partir da tirosina. A síntese de dopamina e a conversão da *L*-tirosina em *L*-di-hidroxifenilalanina (levodopa) é catalisada pela enzima tirosina hidroxilase, presente nos neurónios catecolanérgicos.

A Levodopa é rapidamente convertida em dopamina pela descarboxilase. A dopamina é então transportada para o interior de vesículas sinápticas localizadas nos terminais nervosos por uma proteína transportadora e ali armazenada. A libertação da dopamina armazenada ocorre por exocitose, e na fenda sináptica, parte da dopamina libertada liga-se aos seus recetores pré ou pós-sinápticos, ao mesmo tempo que a outra parte é degradada pelas ações sequenciais da monoamino oxidase (MAO) e da catecol-O-metiltransferase (COMT). Essa degradação dá origem a dois produtos metabólicos, o ácido 3,4-diidroxifenilacético (DOPAC) e o ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético (HVA), principal produto do metabolismo da dopamina nos seres humanos. As ações da dopamina no cérebro são mediadas por uma família de proteínas recetoras deste neurotransmissor. Existem 5 tipos diferentes de recetores de dopamina no cérebro, mas no que diz respeito à DP, os recetores mais importantes no tratamento são D1 e principalmente D2 por estarem localizados na via nigroestriatal, responsável pelo controle motor.<sup>64</sup>

O tratamento da DP é composto por diversas terapias complementares, algumas bem estudadas e bem-fundamentadas – p. ex., o aumento das funções do sistema dopaminérgico nigroestriatal remanescente – e outras

ainda em fase de estudos e avaliação, p. ex., desacelerar ou parar evolução da DP através do combate a mecanismos patogénicos secundários. Além destes, intervenções cirúrgicas, regeneração do sistema dopaminérgico nigroestriatal e implantes de células produtoras de dopamina estão descritos.

### **a) Mecanismos Patogénicos Secundários**

Nenhum dos tratamentos atualmente disponíveis para o tratamento da DP se mostrou inequivocamente eficaz para desacelerar a degeneração do sistema dopaminérgico nigroestriatal e o declínio funcional dos pacientes. Entretanto, pesquisas mais recentes sobre a DP têm elucidado uma série de processos que, aparentemente, contribuem para o processo degenerativo e os esforços tem-se concentrado nas tentativas de identificar possíveis intervenções nestes processos. Estes mecanismos patogénicos incluem disfunções mitocondriais, estresse oxidativo, degradação proteica ineficaz, agregação proteica anormal, processos inflamatórios na SNc e apoptose dos neurónios dopaminérgicos da SNc.<sup>65</sup>

### **b) Intervenções Cirúrgicas**

Três regiões têm sido alvo de intervenções cirúrgicas em pacientes com DP – o tálamo, o globo pálido interno (GPi) e o núcleo subtalâmico (NST). Diversos procedimentos, p. ex., talamotomia, eram largamente utilizados porém, atualmente estão a ser substituídos por processos de Estimulação Cerebral Profunda (ECP). Os resultados destes procedimentos revelaram que pacientes em estágios avançados de DP, que não responderam satisfatoriamente ao tratamento com medicamentos, apresentaram uma significativa melhora nas funções motoras e redução da discinesia. Entretanto, estas técnicas apresentam riscos – hemorragia intracraniana, alterações neuropsicológicas, infeções e outros danos traumáticos ao cérebro.<sup>66</sup>

### **c) Regeneração do Sistema Dopaminérgico Nigroestriatal**

Na década passada, inúmeras pesquisas foram direcionadas para o desenvolvimento de terapias que promovessem a regeneração do sistema dopaminérgico nigroestriatal em pacientes com DP. Grande parte do trabalho, direcionado à identificação dos fatores tróficos que podem proteger ou induzir a regeneração deste sistema e diversos destes fatores foram identificados. O mais promissor deles é o Fator Neurotrófico Derivado de Linhas de Células Gliais (GDNF – sigla em inglês).<sup>67</sup> Neste trabalho, reportou-se melhorias ou sinais de regeneração e algumas reações adversas (alucinações intermitentes). O maior desafio desta terapia consiste na administração do fator trófico de maneira controlada e em regiões específicas, p. ex., no estriado. O uso de vetores virais tem sido estudado para esse fim.<sup>67</sup>

### **d) Implantes de Células Produtoras de Dopamina**

Nas duas últimas décadas, alguns investigadores dedicaram-se ao desenvolvimento de células que poderiam ser implantadas no estriado de pacientes com DP, agindo como fonte de dopamina. Células do meso-encéfalo extraídas de fetos foram implantadas e os resultados demonstraram que essas células dopaminérgicas prosperaram, conectando-se aos neurónios estriatais, atenuando os sintomas parkinsonianos.<sup>68</sup> O implante de células dopaminérgicas pode reduzir a necessidade de terapia dopaminérgica.

### **e) Aumento das Funções do Sistema Dopaminérgico Nigroestriatal Remanescente**

O tratamento que envolve a regulação do sistema dopaminérgico nigroestriatal remanescente é bastante abrangente e destinado a manter os níveis séricos de dopamina através de administração de um precursor de dopamina e de inibidores da dopadescarboxilase, de agonistas da dopamina ou inibidores de enzimas que degradam a dopamina (MAO-B e COMT).<sup>64</sup>

A **levodopa** é o metabolito precursor da dopamina, por si só inerte, liberando, através da sua descarboxilação, a dopamina. No cérebro, a

levodopa é rapidamente descarboxilada à dopamina, entretanto, apenas cerca de 1 a 3% da levodopa administrada chega inalterada no cérebro, sendo que grande parte é descarboxilada pela MAO presente na mucosa intestinal e em outros locais periféricos. A dopamina liberada na circulação pela conversão periférica da levodopa causa efeitos gastrointestinais indesejados, em especial náuseas. A fim de diminuir a concentração de levodopa degradada na via sistêmica e diminuir a dose de levodopa administrada diariamente, faz-se uma associação com um inibidor da dopadescarboxilase de ação periférica tais como a **carbidopa** e **benzerazida** (figura 17). Essa associação diminui o metabolismo sistêmico da levodopa, aumenta o tempo de meia-vida plasmática, aumentando desta forma a concentração de Levodopa disponível na circulação cerebral.<sup>64</sup>

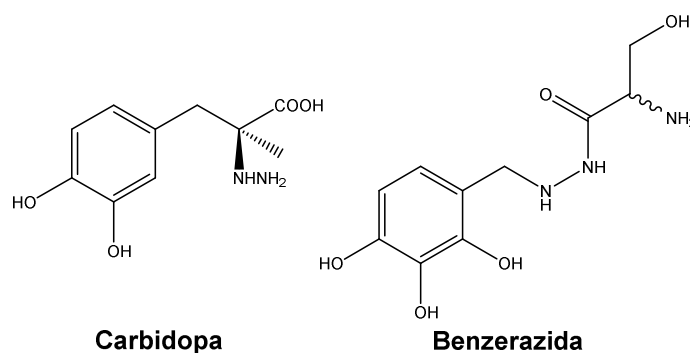


Figura 17: Inibidores da dopadescarboxilase

Os agonistas dopaminérgicos exercem seu efeito através da estimulação dos recetores dopaminérgicos localizados no neurónio pós-sináptico. Por terem essa ação direta sobre o recetor não necessitam ser metabolizados previamente para atuarem, como a levodopa. Há fortes evidências de que a ativação do recetor do tipo D2 é crucial para o efeito motor destes fármacos, mas a estimulação simultânea D1 e D2 parece ser necessária para que produza efeitos ótimos do ponto de vista fisiológico e comportamental.<sup>69</sup>

Como exemplo de agonistas dopaminérgicos (figura 18), o **ropinirol** desenvolve efeitos antiparkinsonianos por estimular, de forma seletiva, os recetores pós-sinápticos D1 e D2 da dopamina ao nível nigroestriatal. A **bromocriptina** é um agonista dopaminérgico, que age fortemente sobre os



recetores D2 e um agonista de ação parcial dos recetores D1. A bromocriptina apresenta maior seletividade para diferentes subtipos de recetores de dopamina. A **pergolida** é uma droga agonista dopaminérgica que apresenta propriedades antiparkinsonianas por estimular diretamente os recetores D1 e D2. Esta droga apresenta uma eficácia satisfatória para pacientes que nunca fizeram o tratamento com levodopa. A sua eficácia tende a diminuir no decorrer do tratamento, provavelmente devido à sub-regulação dos recetores dopaminérgicos.<sup>65</sup>

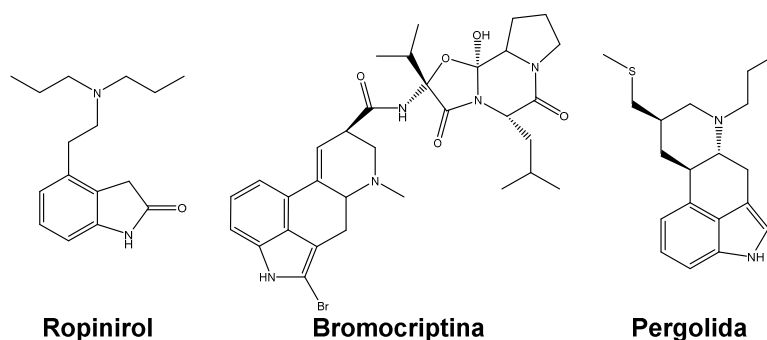


Figura 18: Agonistas Dopaminérgicos

A COMT atua tanto no cérebro quanto fora dele e é responsável, junto com a MAO-B, pela remoção de dopamina. Entretanto, essa enzima interage também com a levodopa, transformando-a em 3-O-metildopa, uma substância sem efeito terapêutico. Dessa forma, parte da levodopa é perdida, pois somente a porção restante vai entrar no cérebro e ser transformada em dopamina. Medicamentos que inibem a COMT, como o **tolcapone** e o **entacapone** (figura 19) são utilizados para aumentar a eficácia da levodopa nas fases em que ocorrem oscilações importantes do efeito terapêutico.<sup>65</sup>

Existem algumas diferenças entre as duas drogas disponíveis. Enquanto o tolcapone atua tanto fora como dentro do cérebro, o entacapone atua apenas fora do cérebro. Tal diferença não implicaria, por si só, na determinação da eficácia de cada uma dessas drogas, uma vez que o passo realmente importante a ser inibido se situa fora do cérebro. Entretanto, as observações até o presente sugerem eficácia ligeiramente menor do entacapone. Por outro lado, o relato de complicações hepáticas, após o uso de tolcapone, tornou o

seu uso menos disseminado e reservado apenas a situações específicas. Outros efeitos colaterais dessa classe de medicamentos relacionam-se com o aumento da atividade da dopamina (aumento de discinesias, alucinações e queda da pressão arterial) de modo que seu uso deve ser sempre acompanhado de redução da dose de levodopa. Diarreia tem sido observada em pequena percentagem de pacientes que utilizam o tolcapone durante alguns meses e obriga, quase sempre, a retirada do medicamento.<sup>65</sup>

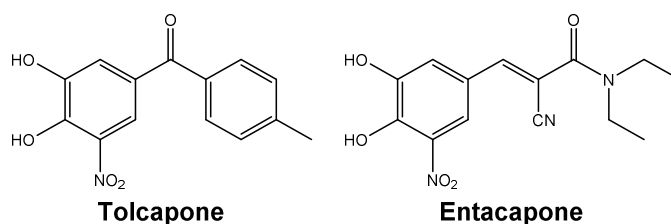


Figura 19: Inibidores da catecol-O-metiltransferase.

As monoaminas são oxidadas por dois tipos de isoenzimas da MAO (MAO-A e MAO-B). A Monoamino oxidase A (MAO-A) metaboliza principalmente noradrenalina e serotonina; a MAO-B metaboliza principalmente a dopamina, sendo mais predominante no estriado. Neste contexto, surgiram fármacos derivados da propargilamina, p.ex., a **selegilina** e a **rasagilina**. (figura 20)

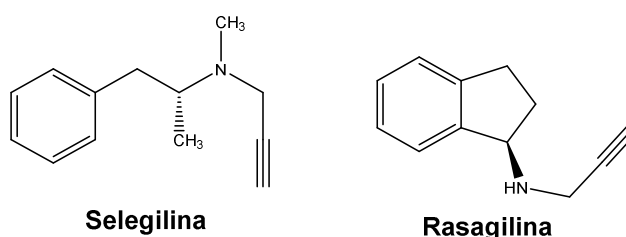


Figura 20: Selegilina e rasagilina

A eficácia da **selegilina** no tratamento da DP está ligada às propriedades de retardamento da degradação da dopamina no estriado. A fim de diminuir o efeito de flutuações causado pela Levodopa, utiliza-se a selegilina como adjuvante no tratamento, uma vez que ela intensifica e prolonga os

efeitos antiparkinsonianos da Levodopa, possibilitando assim a redução de sua dose. Porém, a selegilina pode aumentar os efeitos adversos provocados pela levodopa.<sup>64</sup> A **rasagilina** [(+)-(R)-N-propargil-1-aminoindano] é um inibidor irreversível potente e seletivo da *MAO-B*, 10 vezes superior à selegilina. Diversos ensaios biológicos realizados, *in vitro* e *in vivo*, também revelaram um importante efeito neuroprotector, embora menor, do metabolito da rasagilina (1R-aminoindano). Uma maior e melhor abordagem sobre este composto e seus derivados está descrita na secção 2.2, deste trabalho.

### 2.1.3. Doença de Alzheimer

O primeiro relato de DA ocorreu em 1907 quando o doutor Alois Alzheimer publicou um artigo descrevendo o caso de uma mulher de 51 anos que, inicialmente apresentou distúrbios ilusórios que evoluíram rapidamente para um quadro de perda de memória. Na ocasião, a patologia foi descrita como uma *enfermidade incomum do córtex cerebral*. À época, exames póstumos no cérebro da paciente revelaram atrofia cerebral (figura 21) e, microscopicamente, foi possível constatar a perda de células neuronais e “*um emaranhado de fibras que indicavam onde os neurónios estavam localizados*”.<sup>70</sup>



Figura 21: Atrofia Cerebral (principal sintoma morfológico da Doença de Alzheimer), imagem comparativa de parte do cérebro de um indivíduo normal (esquerda) e de outro acometido pela DA (direita). Crédito da Imagem: [http://www.alz.org/braintour/images/alzheimer\\_brain.jpg](http://www.alz.org/braintour/images/alzheimer_brain.jpg) (acedido em 02 de abril de 2013)

A DA é uma doença característica da idade avançada, sendo a causa mais comum de demência entre pessoas idosas, cerca de 50% dos casos. Estima-se uma incidência anual de 360 000 novos casos e que, nos próximos 50 anos, esse índice ultrapasse 1 milhão de casos.<sup>70</sup>

Mais comum entre as mulheres, os casos de DA na população aumenta exponencialmente após os 65 anos de idade. Estudos mostraram que cerca de 4% das pessoas nesta idade apresentam demência, este percentual aumenta para 20% nas pessoas com mais de 85 anos. Sendo raros os casos em pessoas com menos de 40 anos.<sup>70</sup>

Diversos são os fatores de risco de DA. O principal deles é a idade, seguido de pré-disposição genética, danos cerebrais traumáticos, a idade dos pais à concepção, tabagismo, parentesco com portadores de trissomia do cromossoma 21 e carência nutricional prolongada de vitamina B12. Por outro lado, alguns hábitos estão descritos como preventivos: uso regular de agentes anti-inflamatórios e de controlo do colesterol, reposição hormonal após a menopausa, terapia anti-hipertensão e dieta a base de peixe.<sup>70</sup>

O quadro clínico de um paciente com DA é caracterizado pela diminuição progressiva da memória, disfunção nas atividades do córtex e distúrbios neuropsiquiátricos. Em primeiro lugar, surgem alterações no humor, apatia, depressão e, em alguns casos, agitação e agressividade. Com a evolução da doença nota-se a desfasagem na memória recente e confusões, evoluindo para quadros de afasia, anomia, falta de autonomia e dependência. Os primeiros sintomas, as situações de alteração no humor, não suscitam desconfianças e, quando surgem os quadros de diminuição da memória, surge a preocupação. Porém, esse quadro isolado não é suficiente para diagnosticar a DA, sendo necessária a sondagem do histórico familiar do paciente, para a exclusão de outras causas comuns de demência, a constatação de deficiência em dois ou mais domínios cognitivos, p. ex., fala e motricidade desde que mantidos níveis normais de consciência e exames laboratoriais mais detalhados. É também possível constatar, através de imagens, o atrofiamento cerebral e a presença generalizada de placas  $\beta$ -amiloides no córtex. O

processamento e depósito anormal destas proteínas sobre os neurónios é hoje, a teoria mais aceita sobre a patogênese da DA.<sup>70</sup>

O tratamento da DA segue três estratégias: a prevenção; o uso de drogas que atuam diretamente sobre a doença ou sobre seus efeitos [estimulação colinérgica, bloqueio do *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA)], tratamento sintomático e o uso de agentes antioxidantes.

### a) Estimulação Colinérgica

Pacientes com DA apresentam uma deficiência colinérgica devido à redução da acetiltransferase, precursora da acetilcolina.<sup>71</sup> A **acetilcolina** está envolvida em vários aspetos da cognição, incluindo a memória e a atenção. Ela é produzida no cérebro a partir da colina e, depois de utilizada como mensageiro químico entre os neurónios, é degradada pela enzima acetilcolinesterase, transformando-se novamente em colina. Com base nestes dados, esforços têm sido feitos na tentativa de aumentar as funções colinérgicas no cérebro dos pacientes de DA. Através da administração de inibidores da colinesterase, os níveis de acetilcolina aumentam e processos cognitivos são melhorados.

A **tacrina** foi o primeiro agente aprovado nesta classe de compostos, porém os primeiros resultados efetivos do tratamento com tacrina só se percebiam após 16 semanas de administração de múltiplas doses diárias com alto risco de intoxicação, sendo necessário o monitoramento das enzimas do fígado. Além da **tacrina**, o **donepezilo**, a **rivastigmina** e a **galantamina** (figura 22) são inibidores da colinesterase de ação similar. E, em estudos científicos, promoveram melhorias na memória dos pacientes e, em todos os casos, efeitos colaterais como diarreia, náusea e vômito.<sup>71</sup>

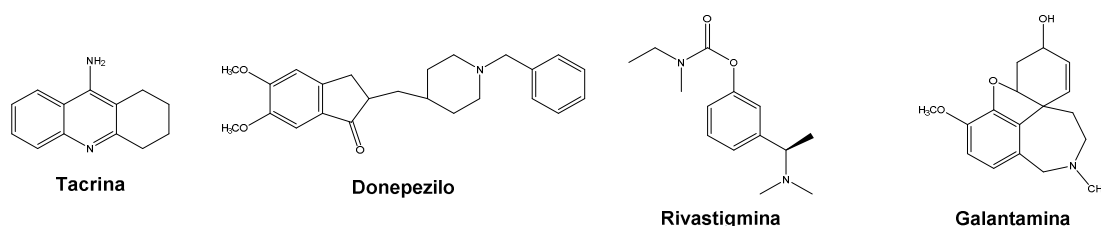


Figura 22: Inibidores da colinesterase

### b) Bloqueio do NMDA

Outro neurotransmissor de interesse no estudo da DA é o **glutamato**, cujo excesso promove uma entrada anormal de cálcio no interior do neurónio, levando-o à morte. A **memantina** (figura 23) é um exemplo de antagonista não competitivo do recetor NMDA e atua bloqueando a ação desse recetor nos neurónios evitando a acumulação de glutamato e, conseqüentemente, o fluxo excessivo de cálcio para o interior da célula.<sup>71</sup>

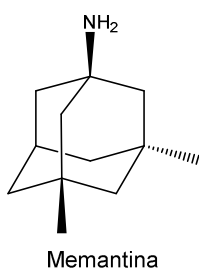


Figura 23: Fórmula estrutural da Memantina

### c) Tratamento sintomático

Devido às constantes alterações neuropsiquiátricas e motoras, comuns aos portadores de DA, o uso associado de outras drogas – calmantes, ansiolíticos, antidepressivos, etc. – promovem uma melhora de qualidade de vida ao paciente, embora não apresentem uma ação eficaz no combate da doença.<sup>70</sup>

### d) Uso de agentes antioxidantes

O papel do estresse oxidativo como um mecanismo patológico da idade e desencadeador de demência é defendido por diversas linhas de pesquisa. Ensaio biológicos demonstraram que a acumulação de radicais livres está associada a danos em diversas estruturas e substâncias do organismo – lípidos, membrana celular e proteínas, incluindo o ADN e o ARN. Estes produtos secundários de oxidação induzem à formação da Proteína Precursora do Amiloide (PPA), iniciando o processamento e depósito de  $\beta$ -amiloide nos

neurónios. Agentes antioxidantes sequestram os radicais livres minimizando os processos oxidativos e os danos celulares.<sup>70</sup>

### e) Prevenção

Enquanto os mecanismos de ação dos fármacos têm sido explicados, garantindo um melhor conhecimento sobre a DA, o uso desses agentes tem resultados desapontadores. Apesar de muitos estudos indicarem um aumento no tempo de sobrevivência do portador da DA e, em alguns casos, a conquista de uma relativa independência, esses fármacos não promovem a cura nem evitam a degeneração neuronal. Desta forma, além do diagnóstico precoce, é necessário buscar novas substâncias preventivas, neuroprotetoras, a fim de prevenir ou estacionar a DA ainda em seu estágio inicial.

Tradicionalmente empregue no tratamento da doença de Parkinson, a **rasagilina** tem sido alvo de estudos e seus derivados sintéticos têm sido avaliados no tratamento da DA. O **ladostigilo**, etil-metil-carbamato de *N*-propargil-(3*R*)aminoindan-5-ilo (figura 24), é um derivado sintético da rasagilina com propriedades “bifuncionais” que combina a atividade neuroprotectora da com a dupla inibição da AcChE e BuChE. Estudos em animais demonstraram ainda atividade antidepressiva.<sup>72</sup>

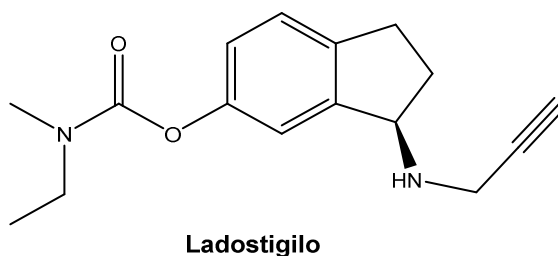


Figura 24: Fórmula estrutural do Ladostigilo

Nas cobaias, o ladostigilo demonstrou uma reversão dos défices de memória (induzidos pela inibição crónica das oxidases dos citocromos corticais), tendo-se demonstrado, igualmente, uma atividade ansiolítica e

antidepressiva. Por outro lado, preveniu o estresse oxidativo induzido em astrócitos da região do hipocampo. O ladostigilo aumenta a atividade colinérgica por um período mais longo do que a rivastigmina, combinando a inibição da MAO com um aumento dos níveis de dopamina e de serotonina e com um efeito de neuroproteção. Complementarmente, o ladostigilo inibe a via de síntese do amiloide. Portanto, trata-se de um fármaco com grande potencial no tratamento da demência em doentes que também apresentem disfunção neuropsiquiátricas e depressão.<sup>79</sup>

## 2.2. Derivados da Rasagilina como potenciais fármacos neuroprotetores.

A rasagilina é um inibidor potente, seletivo e irreversível da MAO-B, que tem sido amplamente estudado no tratamento da DP. Essa substância também apresenta propriedades neuroprotetoras que são independentes da atividade inibidora da MAO. Em comparação com a **selegilina**, o metabolismo da rasagilina não resulta em produtos anfetamínicos, sendo que seu metabolito maioritário, 1-(*R*)-aminoindano, tem demonstrado atividades neuroprotetoras consideráveis em estudos experimentais.<sup>73</sup>

O uso dessa substância – monoterapia ou terapia combinada – no tratamento da DP proporcionou uma diminuição dos sintomas mais severos da doença. Em estágios iniciais da doença, a monoterapia com rasagilina, ou seja, sem a administração de levodopa, contribuiu para a diminuição ou retardamento dos declínios funcionais dos pacientes. Nos casos mais avançados, a administração conjunta de rasagilina (0,5 – 1 mg/dia), levodopa e outras medicações antiparkinsonianas reduziram significativamente as crises de ausência motora nos pacientes estudados (n = 1159).<sup>72</sup>

Testes farmacológicos revelaram que a rasagilina é bem tolerada pelo organismo, mesmo em associação com outras drogas. Os efeitos colaterais apresentados foram, em termos de frequência, similares aos apresentados no tratamento com entacapone e levodopa.



Com base nos resultados de estudos *in vitro* e *in vivo* acerca das propriedades neuroprotetoras da rasagilina, muitos esforços se tem concentrado na exploração de derivados da rasagilina que também apresentem o grupo carbamato, como no caso da **rivastigmina**, capaz de promover a inibição a acetilcolinesterase (AcChE). Estes compostos seriam úteis no tratamento da DP e da DA. Exemplos destes derivados já se mostraram úteis no tratamento da DA e outros estão em fase de avaliação biológica.<sup>72</sup>

#### a) Ação Inibitória da MAO

O mecanismo de inibição da MAO-B pela rasagilina ainda não foi esclarecido, entretanto, comprovou-se que a rasagilina inibe irreversivelmente essa enzima em tecidos sanguíneos, cerebrais ou hepáticos de várias espécies animais. Ensaios *in vivo* e *in vitro* demonstraram a seletividade deste composto à inibição da MAO-B em relação a MAO-A sendo a rasagilina potencialmente 10 vezes superior à selegilina.<sup>73</sup>

Ensaios *in vivo* revelaram que a administração de rasagilina (0,5 mg/kg/dia via oral por 7 dias) induziu uma contínua atividade de inibição da MAO-B no cérebro de roedores, 55% - 7 dias após a última dose e 40% - 13 dias após a última dose, demonstrando a natureza inibitória irreversível da droga.

Além de não-competitivo, o 1-(*R*)-aminoindano também apresenta as propriedades neuroprotetoras da rasagilina. A administração de 0,5 mg/kg/dia por 80 dias, induziu a uma inibição de 46% das atividades da MAO-B e de 6% da MAO-A.<sup>73</sup>

O tempo de ação da rasagilina é bastante curto, doses únicas (1 – 20 mg via oral) inibiram a atividade da MAO-B das plaquetas no sangue de voluntários saudáveis 1 hora após a ingestão. A inibição completa da atividade da MAO-B nas plaquetas em pacientes com DP foi verificada após a administração oral de rasagilina (0,5 mg/dia) por uma semana. O efeito inibitório persistiu por cerca de 10 a 14 dias após a última dose, 10 dias de tratamento, em voluntários saudáveis.<sup>73</sup>

### **b) Ação Neuroprotetora**

Numerosos ensaios *in vitro* e *in vivo* comprovaram as propriedades neuroprotetoras da rasagilina. Alguns destes efeitos foram notados em linhas de células e neurónios que expressavam apenas a MAO-A o que comprova que os mecanismos de neuroproteção são independentes dos mecanismos de inibição da MAO-B. Além do que, o isómero (*S*) da rasagilina, apresenta uma atividade inibidora da MAO inferior à do isómero (*R*).<sup>74</sup>

A ação neuroprotetora da rasagilina foi verificada contra a neurointoxicação induzida por glutamato em culturas de células do hipocampo, contra a apoptose induzida por peroxinitrito e, além disso, a rasagilina aumentou a sobrevivência de neurónios dopaminérgicos.

A rasagilina é primariamente metabolizada em 1-(*R*)-aminoindano, composto que não inibe a ação neuroprotetora da rasagilina, como ocorre com a selegilina e seus metabolitos. De facto, em contraste com a natureza neurotóxica dos metabolitos da selegilina, o 1-(*R*)-aminoindano, preveniu, *in vitro*, a morte de células PC12 em sistemas privados de oxigénio/glicose. Os mecanismos detalhados que delimitam os efeitos neuroprotetores dos derivados propargilamínicos ainda necessitam ser elucidados. Um destes mecanismos está associado com a degradação enzimática da PPA via  $\alpha$ -secretase, diminuindo a produção do amiloide em casos de DA.<sup>75</sup> Entretanto, culturas de células tratadas com rasagilina apresentaram menor índice de apoptose frente à intoxicação com diversos agentes apoptóticos. Em comparação com a selegilina, foram necessárias concentrações muito pequenas (1–10 nM) de rasagilina para se obter os mesmos efeitos com 10  $\mu$ M de selegilina. A rasagilina e o seu isómero (*S*) protegeram as células contra apoptose induzida, o que sugere que estas substâncias são capazes de suprimir mecanismos apoptóticos comuns.<sup>75</sup>

### **c) Eficácia Terapêutica**

Três estudos descreveram a eficácia da monoterapia com rasagilina, ou em associação com a levodopa, no combate à DP. Estes estudos são referência nos estudos da DP, sendo citados por diversos autores e

autoridades, p.ex., o EPAR (sigla em inglês para Relatório Público Europeu de Avaliação) da Agência Médica Europeia, aquando da aprovação da rasagilina no tratamento da DP.

No estudo TEMPO (*TVP-1012 in Early Monotherapy for Parkinson disease Outpatients*),<sup>76</sup> a ação da rasagilina foi comparada a de um placebo em pacientes nos estágios iniciais da DP, este estudo também avaliou os efeitos associados ao início precoce versus tardio do tratamento com rasagilina.

Nos estudos PRESTO (*Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of 'Off'*)<sup>77</sup> e LARGO (*Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once-daily*)<sup>78</sup>, ensaios examinaram a ação da rasagilina em comparação a um placebo em terapias associadas com levodopa. O estudo LARGO também incluiu o tratamento com entacapone como dado comparativo.

Monoterapia em estágios iniciais da doença - O estudo TEMPO, avaliou 404 pacientes, com idades superiores aos 35 anos, que apresentavam, pelo menos, dois sintomas clássicos da DP. No estudo, os pacientes foram divididos em 3 grupos e, a cada um foram administrados 1 ou 2 mg/dia de rasagilina ou um placebo ao longo de 52 semanas e nenhuma outra medicação era permitida com exceção aos anticolinérgicos habituais ao tratamento da DP. Os pacientes que receberam 1 ou 2 mg/dia de rasagilina demonstraram significativa melhoria na sintomatologia parkinsoniana ao final de 26 semanas em relação ao grupo controlo.<sup>73</sup>

Terapia combinada em estágios moderados/avançados da DP - Nos estudos LARGO, um total de 1159 pacientes com DP em estágios moderados ou avançados da DP foram submetidos ao tratamento. Estes pacientes foram selecionados por apresentarem flutuações motoras durante o tratamento com levodopa, ou seja, em certos momentos do dia apresentavam diminuição, retardamento ou ausência dos movimentos (*daily "off" time*).<sup>73</sup>

Nos ensaios PRESTO (n = 472), os grupos de pacientes receberam 0,5 ou 1 mg/dia de rasagilina ou um placebo. Outro grupo (n = 687) recebeu 1 mg/dia de rasagilina e 200 mg de entacapone (com doses de levodopa) ou um placebo por 18 semanas. Os primeiros resultados, em ambos os ensaios, apontaram a diminuição do *daily "off" time*.<sup>73</sup>

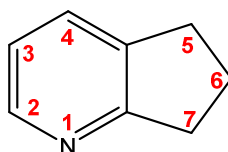
#### **d) Rasagilina *versus* Selegilina**

Um estudo recente<sup>74</sup> avaliou as propriedades neuroprotetoras e neuroreconstrutoras da rasagilina em comparação com a selegilina. Neste estudo, modelos animais sofreram danos cerebrais através da administração de lactascistina (inibidor da proteassoma que causa morte de neurónios dopaminérgicos) e passaram a apresentar sintomas de parkinsonismo.

A fim de avaliar os efeitos neuroprotetores, dois grupos de ratos neurodegenerados, receberam por 7 dias doses conjuntas de selegilina e rasagilina, após esse período, um dos grupos foi tratado apenas com selegilina e o outro prosseguiu o tratamento apenas com rasagilina, por mais 21 dias. Neste estudo também foram avaliadas as ações terapêuticas da administração de selegilina e de rasagilina em separado, por um período de 21 dias, após a neurodegeneração induzida. Os resultados demonstraram que, apesar de ambos os compostos serem derivados propargilamínicos, apresentando estruturas similares, as eficácias neuroprotetora e neuroreconstrutora da rasagilina são superiores à da selegilina nos casos de degeneração nigroestriatal induzida, facto devido à continuidade de ação do primeiro, o que não se verifica no segundo. A ação contínua e persistente da rasagilina pode estar associada ao seu metabolito, o 1-(*R*)-aminoindano, que apresenta propriedades neuroprotetoras. Comparativamente, os metabolitos anfetamínicos e meta-anfetamínicos da selegilina são neurotóxicos e competitivos. A *L*-meta-anfetamina, p.ex., inibe a ação neuroprotetora da selegilina.<sup>74</sup>

## 2.3. Estado da Arte

A estrutura alvo dos ensaios sintéticos neste capítulo é o 1-pirindano (6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[*b*]piridina ou 2,3-ciclopentenopiridina – figura 25), um isómero do indano, que apresenta uma unidade de ciclopentano condensada a um núcleo de piridina ao invés de benzeno. O nome 1-pirindano é uma referência direta à numeração dos átomos presentes na estrutura.



6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[*b*]piridina

Figura 25: Representação da estrutura do 1-pirindano e da numeração da cadeia recomendada pela IUPAC.

Nos últimos anos, compostos baseados ou derivados desta estrutura têm sido alvo de diferentes trabalhos de pesquisa envolvendo a síntese de novos fármacos (antibióticos, antineoplásicos, bactericidas e antifúngicos) havendo ainda extensas funcionalizações da estrutura do pirindano no intuito de obter novos ligandos para construir novos catalisadores quirais.<sup>80-90</sup>

### 2.3.1. Fármacos

No campo dos fármacos estão descritos compostos que atuam como antagonistas dos recetores da endotelina.<sup>80</sup> Neste contexto, alguns compostos pirindânicos (figura 26) estão a ser avaliados como agentes terapêuticos para o tratamento da hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva e doenças renais.<sup>81</sup>

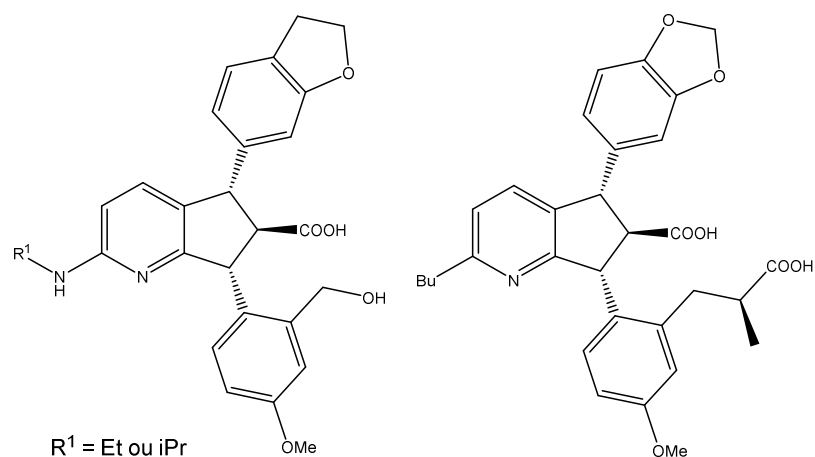


Figura 26: Antagonistas do recetor da endotelina

Pesquisas mais recentes envolvendo os pirindanos revelaram que derivados da **ciclopenta[*b*]piridin-2,5-diona (I)** apresentam grandes potencialidades como agentes cardiotônicos, similares à do fármaco **milrinona (II)**, que é o mais efetivo agente cardiotônico não-glicosídico clinicamente usado no tratamento de insuficiência cardíaca severa. Estas dionas, também são utilizadas na produção de bactericidas, p.ex. o composto **III**<sup>82</sup>, podem ser usadas como bloco de construção de 8-aza-esteróides bioativos derivados do tetraciclo **IV**.<sup>83</sup> (Figura 27)

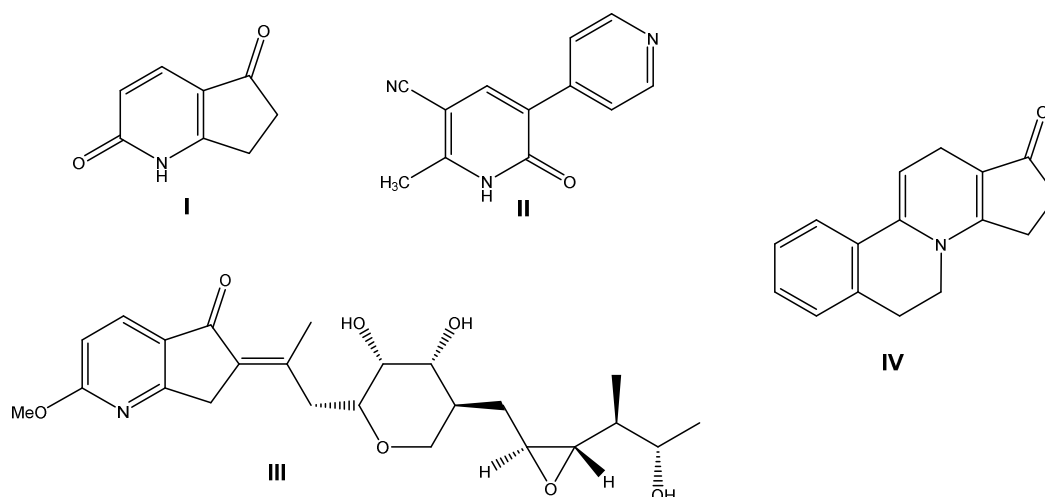


Figura 27: Agentes cardiotônicos (I, II e III) e 8-aza-esteróide (IV).

Pirindanos polissubstituídos (figura 28) também foram sintetizados como inibidores das fosfatases – proteínas importantes nos processos de proliferação celular. Estes novos compostos foram testados e apresentam atividades inibitórias satisfatórias das fosfatases CDC25 e atualmente encontram-se em fase de teste em diferentes culturas de células tumorais humanas e em culturas de células saudáveis.<sup>84</sup>

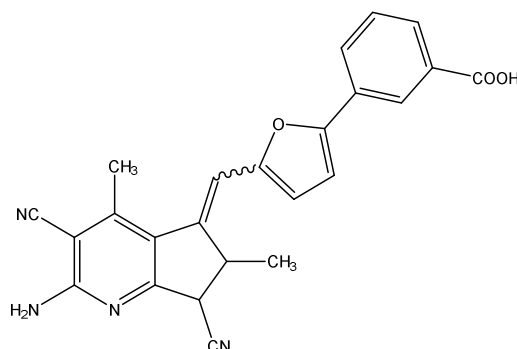


Figura 28: Exemplo de um Pirindano polissubstituído

Recentemente, novos 2-amino-3-ciano-1-pirindanos contendo uma porção tiofeno ou furano (figura 29), foram descritos e apresentaram excelentes resultados como bactericidas e antifúngicos.<sup>85</sup>

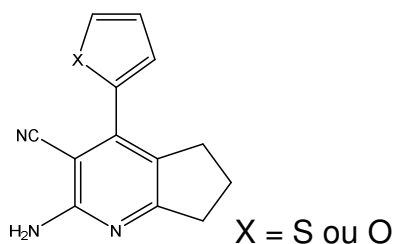


Figura 29: Exemplos de Aminocianopirindanos

Moléculas estruturalmente relacionadas com o 1-pirindano também podem ser isoladas de matrizes naturais, como o caso da **(+)-estreptazolina**, uma ciclopentanopiperidina (figura 30), um antibiótico lipofílico isolado pela primeira vez em 1981 por Drautz e Zahner<sup>86</sup> a partir de culturas de *Streptomyces viridochromagenes*. Esse tricíclico natural apresenta promissoras atividades antifúngicas e antibacterianas e um de seus derivados, a **5-O-(β-D-**

**xilopiranosil)estreptazolina**, tem apresentado in vitro atividade citotóxica em diferentes linhas de células tumorais humanas.<sup>87</sup>

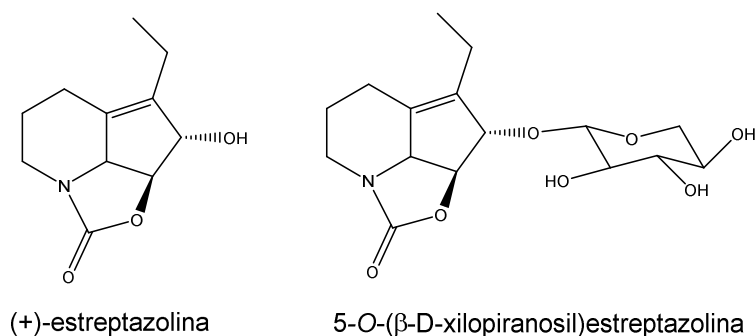


Figura 30: (+)-Estreptazolina e 5-O-(β-D-xilopiranosil)estreptazolina

### 2.3.2. Uso como catalisadores

Desde 2004, Lyle e colaboradores vêm estudando as propriedades de catalisadores baseados na molécula do 1-pirindano. A pesquisa rendeu três famílias de novos catalisadores, a partir de ligandos do tipo *P,N* (I) ou *N,N* (II e III).<sup>88,89</sup> (Figura 31)

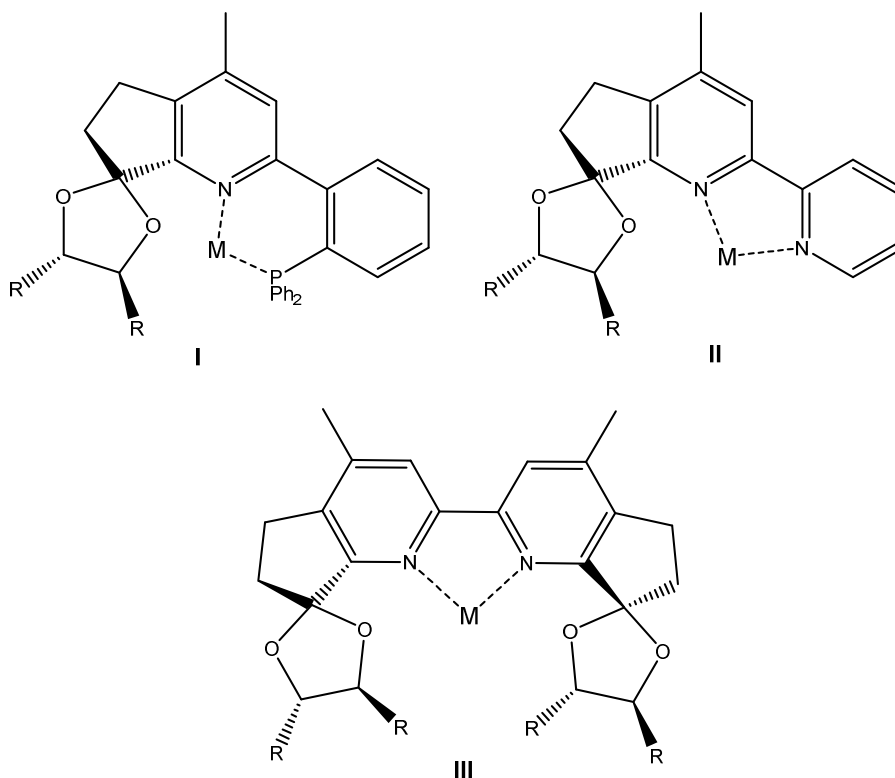
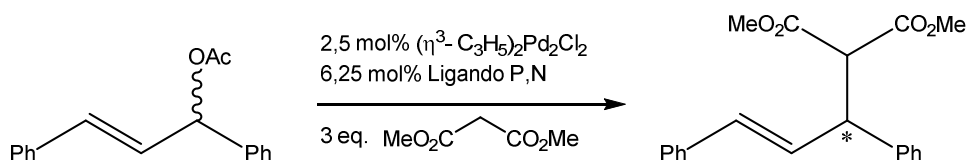


Figura 31: Catalisadores descritos por Lyle. (R=Me, <sup>i</sup>Pr ou Ph)

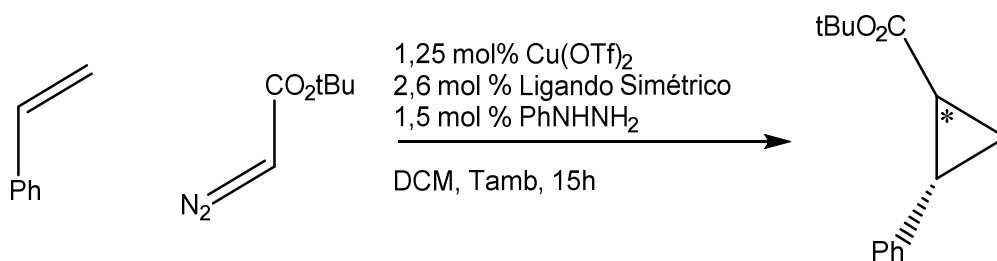


Os ligandos quirais *P,N* (**I**) foram submetidos a ensaios de catálise assimétrica em reações de substituição mediadas por paládio entre acetato de 1,3-difenilalilo racêmico e malonato de dimetilo (esquema 51). Os resultados foram satisfatórios, obtendo-se os compostos malonatos com ee superior a 90%.<sup>89</sup>



Esquema 51: Reação de substituição assimétrica descrita por Lyle et al. (adaptado de Lyle, 2004)

Os ligandos *N,N*, bipiridínicos (**II**) e bis-pirindânicos (**III**), foram usados em ensaios de catálise envolvendo a reações de ciclopropanação entre o estireno e o diazoacetato de *tert*-butilo mediadas por cobre (esquema 52). Estes ensaios demonstraram que as estereosseletividades bem como os rendimentos alcançados na ciclopropanação estão relacionados com a proporção do ligando e triflato de cobre utilizadas. Nestes ensaios, os melhores resultados foram alcançados na ciclopropanação assimétrica entre o estireno e o diazoacetato de *tert*-butilo na presença de um ligando bis-pirindânico portador de grupos isopropilo (**III**,  $\text{R}=\text{iPr}$ ). Assim obteve-se o derivado, *trans*-ciclopropano, com diastereosseletividade *trans/cis* de 4:1 com um excesso enantiomérico de 44%.<sup>88</sup>



Esquema 52: Reação de ciclopropanação descrita por Lyle et al. (Adaptado de Lyle, 2006)

Um outro estudo envolvendo a aplicação de complexos derivados do 1-pirindano à catálise foi conduzido por Wurz e colaboradores e publicado em

2007. Deste estudo resultaram dois derivados ferrocênicos (**I** e **II** – figura 32) cujas capacidades catalíticas foram testadas em ensaios de ciclobutanações e esterificações enantiosseletivas, e resolução cinética de racematos.<sup>90</sup>

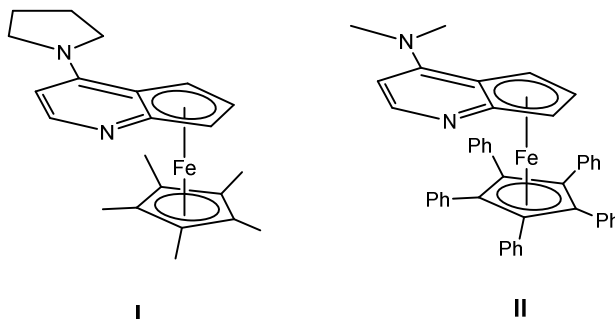
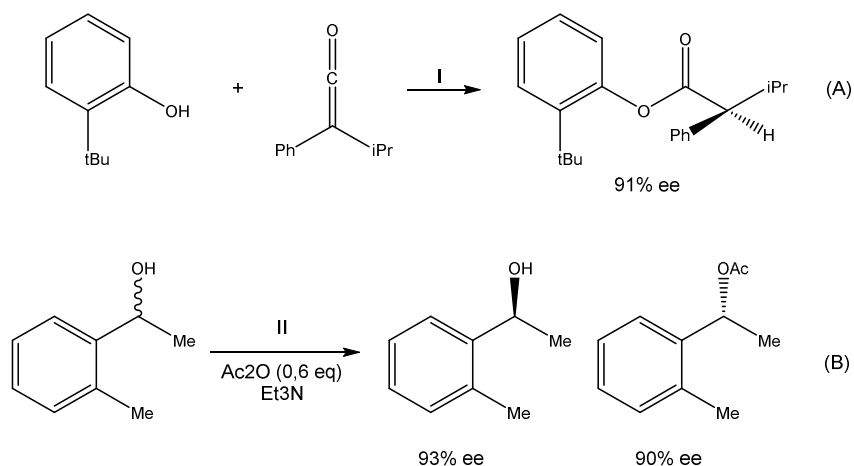


Figura 32: Catalisadores descritos por Wurz et al.

Nestes ensaios, excelentes resultados foram alcançados na síntese do (*S*)-3-metil-2-fenilbutanoato de 2-(*terc*-butil)fenilo (Esquema 53 – A) e na resolução do racemato do 1-(*o*-toluol)etan-1-ol através de acetilação enantiosseletiva (esquema 53 – B). No primeiro caso, o produto *S*, maioritário, foi obtido com excesso enantiomérico de 91% e no segundo caso, a resolução foi alcançada após separação do álcool remanescente em configuração *S* com ee de 93% e do derivado *O*-acilado, em configuração *R*, com ee de 90%<sup>90</sup>



Esquema 53: Exemplos de catálise enunciados por Wurz et al.

## 2.4. Desafios e perspectivas

Os estudos de Claudia Binda, Frantisek Hubálek, Min Li, Yaacov Herzig, Jeffrey Sterling, Dale E. Edmondson, e Andrea Mattevi<sup>120</sup> mostram que a rasagilina e alguns dos seus análogos (Figura 33) ocupam o centro activo e reagem com a flavina formando um aducto (Figura 2.1.5.) covalente e irreversível com o N5 (Figura 33-d)<sup>121</sup> do cofactor. Este estudo mostra que a adição de substituintes em diferentes posições da estrutura da rasagilina pode afectar consideravelmente a inibição relativamente à MAO-A e MAO-B, por exemplo, a existência de um átomo de azoto no esqueleto da molécula, como o apresentado pelo 1-pirindano

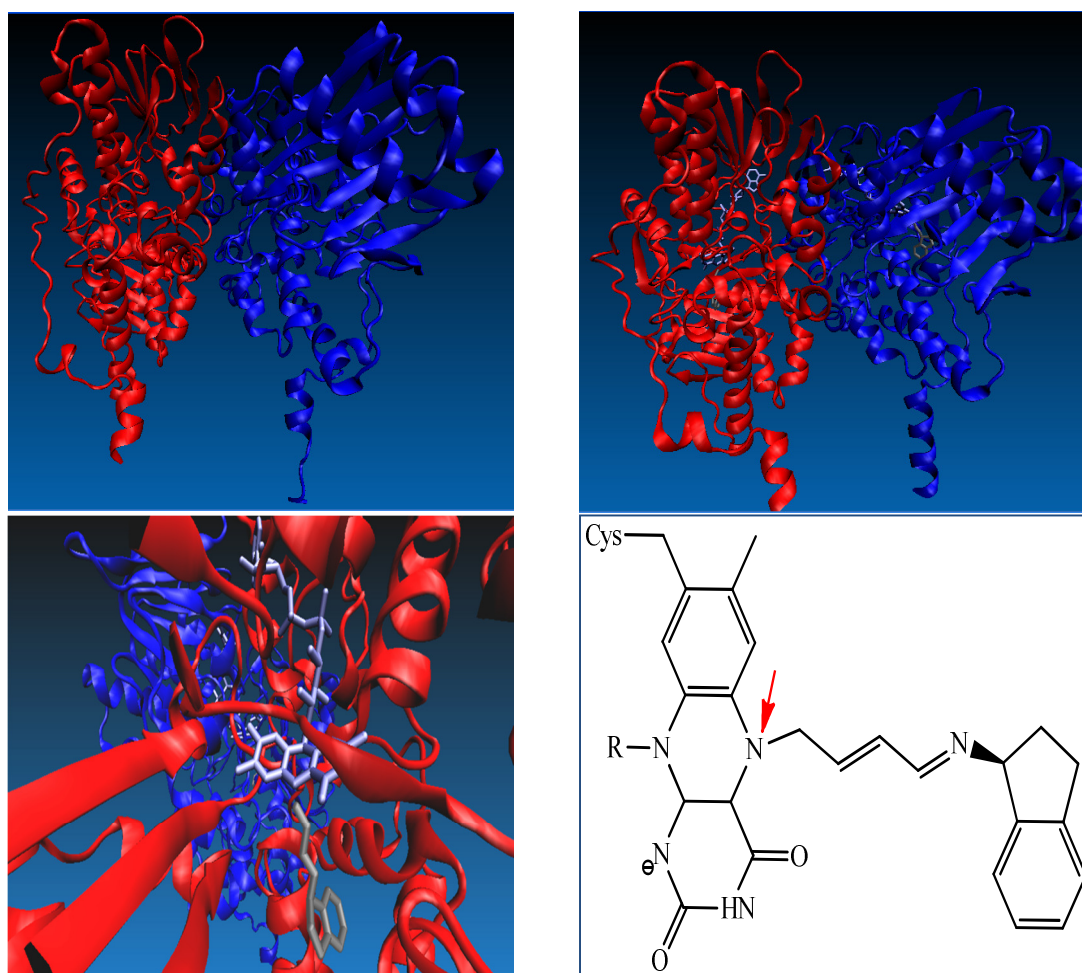
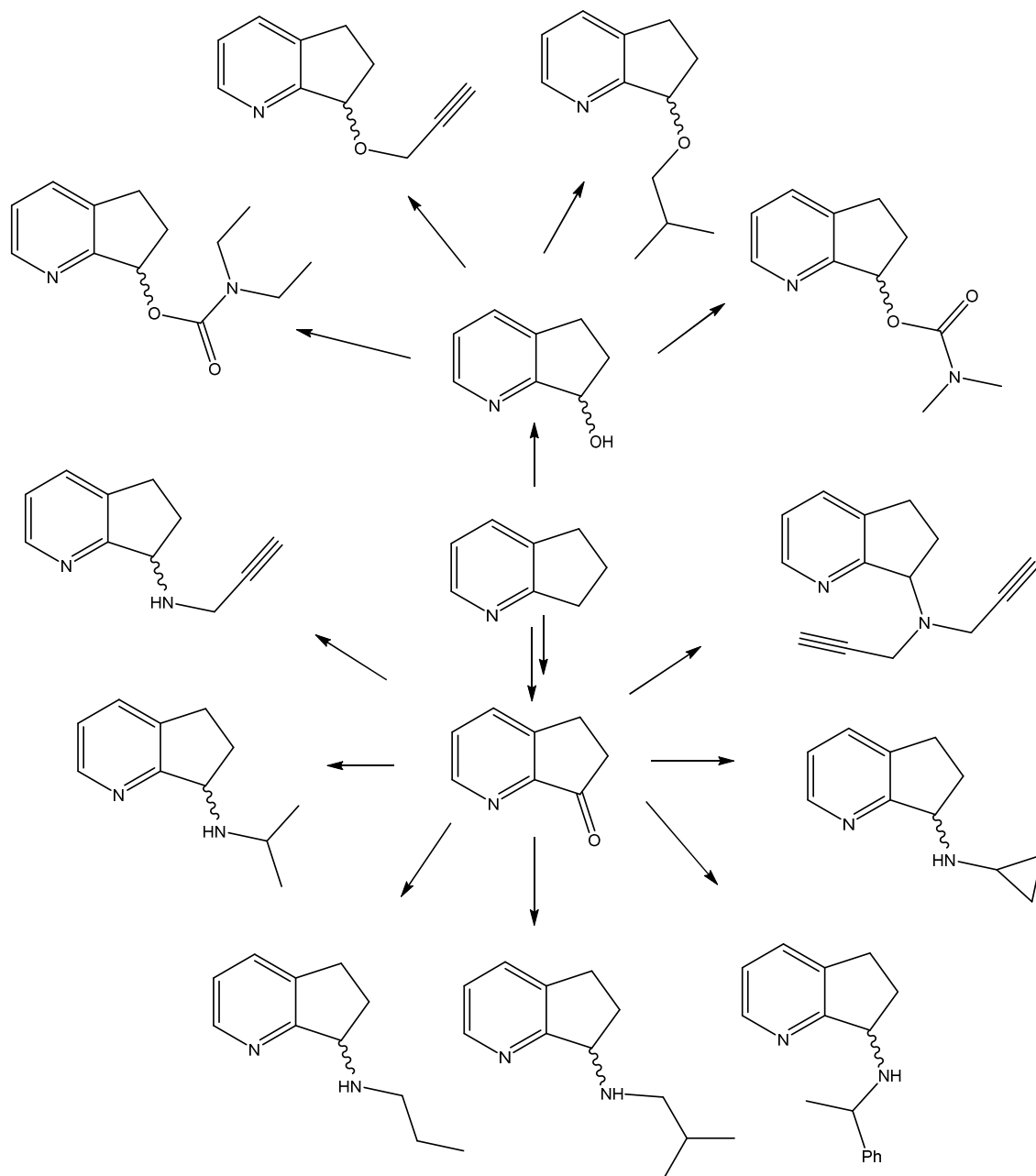


Figura 33. **a)** Cadeia A (azul) e B (vermelho) da monoamina oxidase do tipo B, **b)** Cadeia A (azul) e B (vermelho) da monoamina oxidase do tipo B complexada com a rasagilina (ponto de ligação FAD – Dinucleótido Flavina Adenina). Visualização através do VMD – Visual Molecular Dynamics (cadeias A e B - representação CHAIN, NEWCARTOON, FAD e Rasagilina - representação LICORICE, **c)** Pormenor de b), **d)** Representação esquemática do ponto de ligação.

Frente a todo o conteúdo exposto nas secções anteriores, uma lacuna sintética salta aos olhos: empregar a estrutura do 1-pirindano na síntese de análogos estruturais da rasagilina e expandir o escopo da síntese com outros substituintes que podem vir a mimetizar a ação da rasagilina e/ou da rivastigmina em uma totalmente nova classe de potenciais agentes neuroprotetores. (esquema 54)

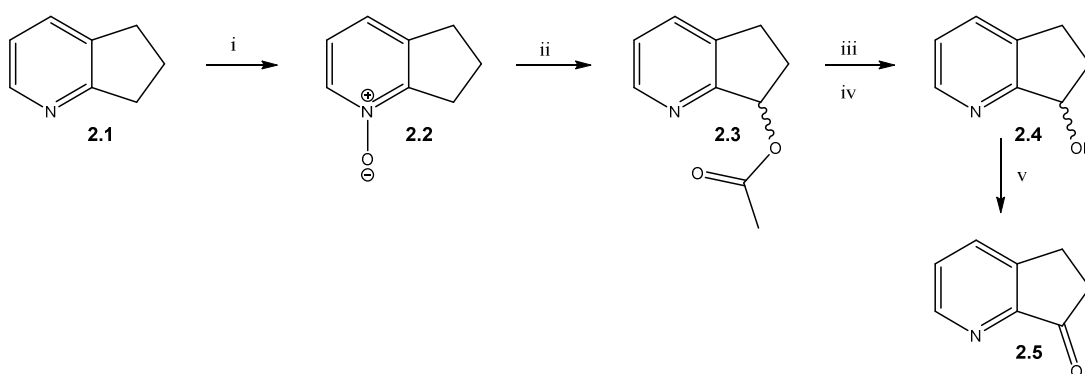


Esquema 54: Representação dos compostos sintetizados

## 2.5. Objetivos e Plano de Trabalhos

O presente plano perfaz o planeamento sintético que pretende a obtenção de diferentes compostos dotados de grupos propargilo, isopropilo, n-propilo, ciclopropilo ou isobutilo, e *N,N*-dimetil/dietilcarbamoílo, de forma a obter análogos da rasagilina e do ladostigilo. Num primeiro estágio, serão obtidos racematos dos derivados. Finalmente, uma vez otimizadas as vias de síntese, pretende-se a obtenção de compostos enantiomericamente puros.

### 2.5.1. Funcionalização do anel pentagonal da 2,3-ciclopentenopiridina

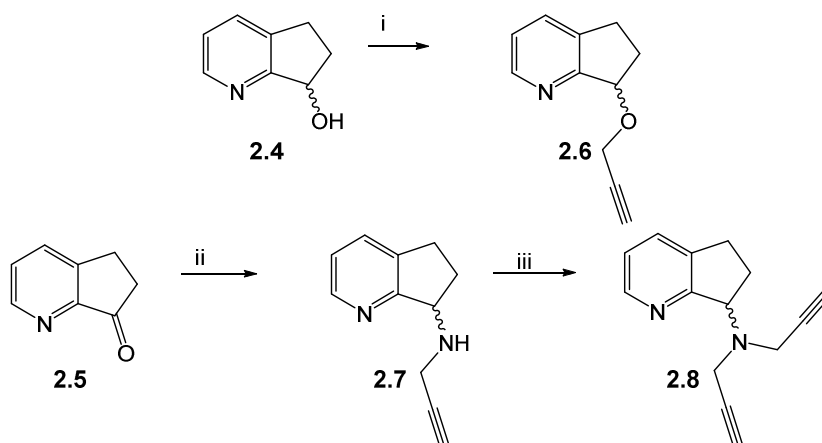


Esquema 55: Estratégia de funcionalização de 1-pirindanos

O esquema 55 apresenta os quatro passos de síntese mais comumente utilizados para a funcionalização de estruturas do tipo **2.1**.<sup>91</sup> Após a *N*-oxidação (i) com mCPBA, a reacção com anidrido acético (ii) leva à obtenção do derivado acetilado (**2.3**) que, por sua vez, após hidrólise (iii) ou redução (iv) gera o álcool **2.4**, precursor da cetona **2.5** – obtida após oxidação (v). Os derivados **2.3**, **2.4** e **2.5** são compostos chave para todas as etapas descritas neste plano.

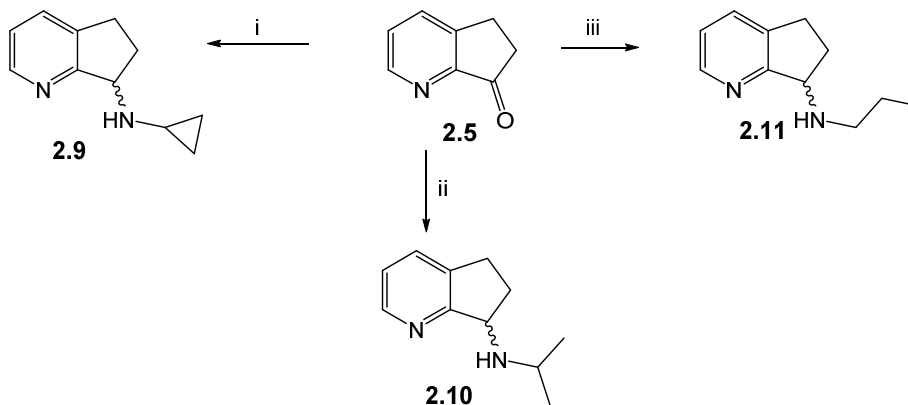
### 2.5.2. Síntese dos Derivados Racêmicos

Os primeiros derivados propargilados (**2.6** e **2.7**) são obtidos, a partir do álcool **2.4**, após reação deste com cloreto de propargilo (i) e a partir da cetona **2.5**, por aminação redutiva com propargilamina (ii), conforme ilustrado no esquema 56. É possível ainda a obtenção dos derivados (*N,N*)-bis-propargilados (**2.8**) após a reação entre o derivado monopropargilado (**2.7**) com cloreto de propargilo (iii). (Esquema 56)



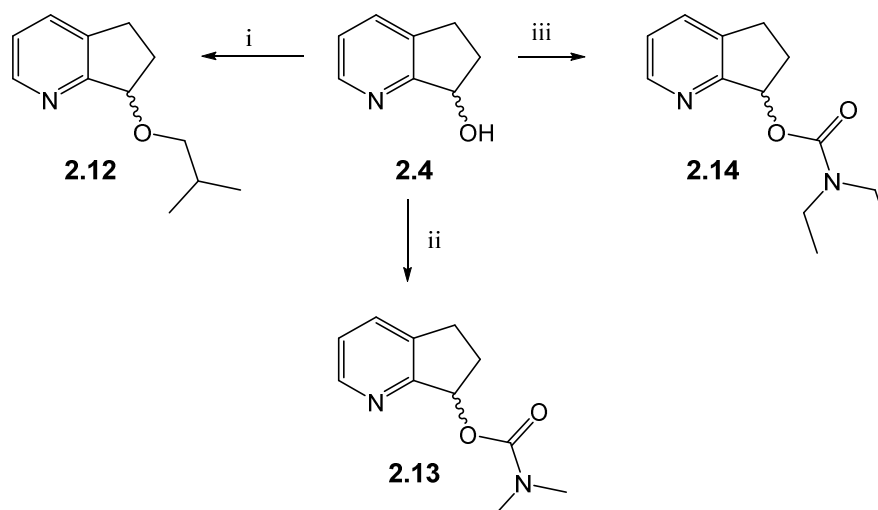
Esquema 56: Síntese dos primeiros derivados propargilados **2.6**, **2.7** e **2.8**

De maneira análoga, a partir da cetona **2.5**, o uso da ciclopropilamina (i), isopropilamina (ii) e *n*-propilamina (iii) permite, por aminação redutiva, a obtenção dos derivados *N*-alquilados **2.9**, **2.10** e **2.11**, respectivamente (esquema 57).



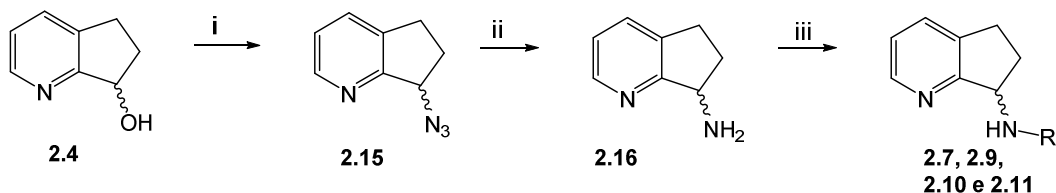
Esquema 57: Síntese dos amino-derivados (**2.9**, **2.10** e **2.11**) via aminação redutiva

Por outro lado, a partir do álcool **2.4**, a condensação com cloreto de isobutilo (i), cloreto de dimetilcarbamoílo (ii) ou ainda cloreto de dietilcarbamoílo (iii) leva à geração dos derivados: *O*-alquilado, do tipo **2.12**, e dos carbamatos **2.13** e **2.14**, respectivamente. (Esquema 58)



Esquema 58: Formação do éter (**2.12**) e dos carbamatos (**2.13** e **2.14**)

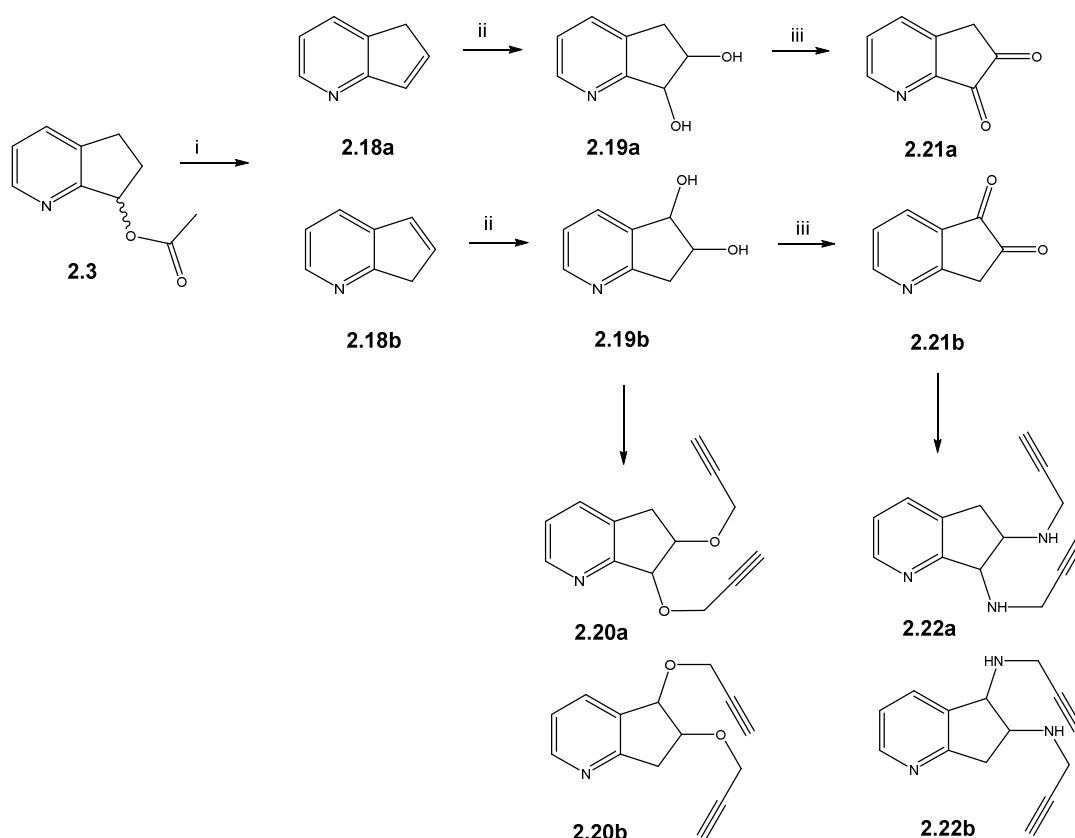
O álcool **2.4** pode ser aproveitado para uma segunda aproximação sintética (esquema 59), com formação da azida **2.15**, via sulfonação do álcool seguida de reação com  $\text{NaN}_3$  (i) seguida de redução (ii) e, após *N*-alquilações e/ou aminações redutivas, originará os derivados **2.7**, **2.9**, **2.10** e **2.11**.



Esquema 59: Novas amina. R = propargilo, ciclopropilo, isopropilo e propilo

Outra rota sintética possível, a partir do derivado acetilado (**2.3**), passa pela hidrólise ácida desse derivado seguida de desidratação com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (i) que gera os alcenos **2.18** (pirindenos) que, por sua vez, após di-hidroxilação com

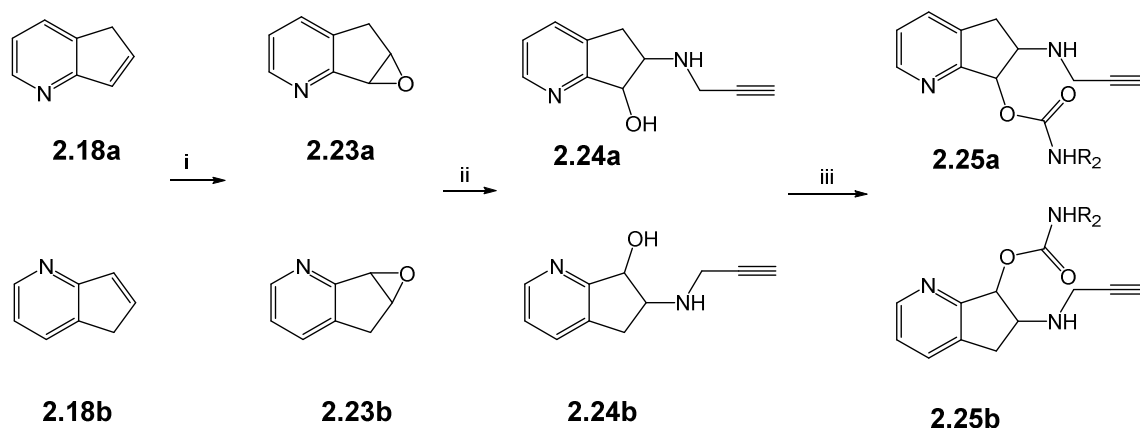
OsO<sub>4</sub>/NOMM (ii), leva aos dióis vicinais **2.19** os quais podem ser submetidos à alquilação direta (iii), gerando os derivados **2.20** ou, após oxidação dos dióis (iv), seguida de aminação redutiva (v), gerar o os derivados bis-propargilados **2.22**. (Esquema 60).



Esquema 60: Formação dos pirindenos **2.18** e aproveitamento sintético.

O esquema 61 descreve uma última aproximação sintética no aproveitamento dos pirindenos **2.18**, através da obtenção dos epóxidos **2.23**, após tratamento dos precursores com oxone/acetona (i). Espera-se também que, a abertura do epóxido através da reação com propargilamina (ii), leve à obtenção dos aminoálcoois **2.24** nos quais ainda é possível a condensação de um grupo carbamoílo (iii) formando os correspondentes carbamatos **2.25**.



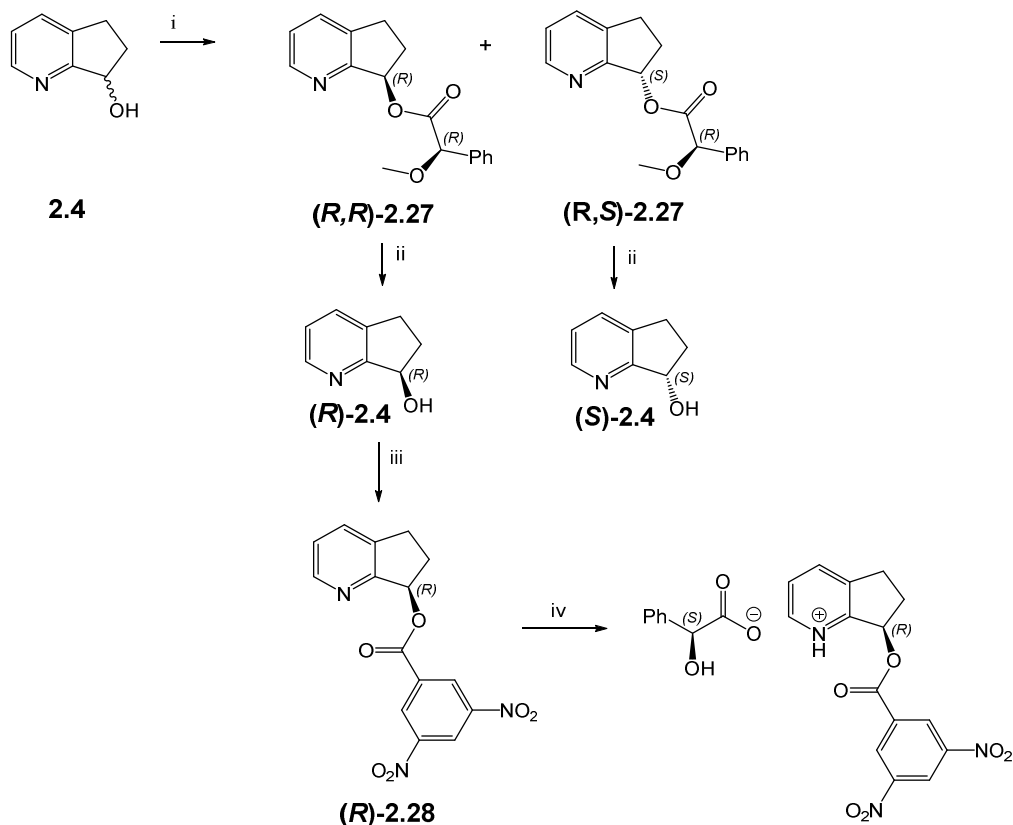


Esquema 61: Representação da formação de novos fármacos pirindânicos bis-funcionalizados.

### 2.5.3. Síntese Enantiosseletiva

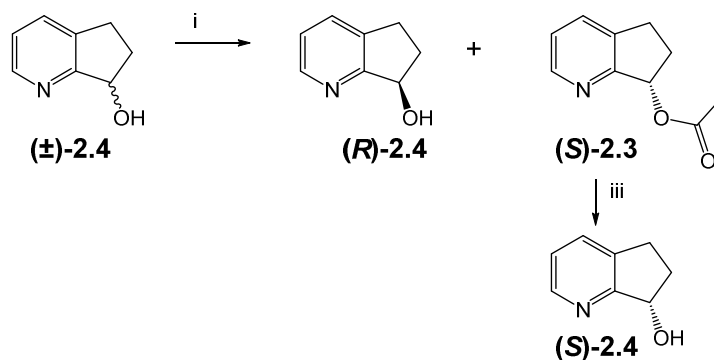
Entendendo a importância que a pureza ótica representa na atividade dos fármacos, faz parte deste trabalho o emprego de técnicas de resolução de racematos visando a separação dos enantiômeros derivados do 1-pirindano, devidamente funcionalizados por via química ou enzimática.

No primeiro caso, a esterificação dos álcoois (**±**)-**2.4** com o ácido (*R*)-metóxfenilacético (esquema 62) ou, (*S*)-metóxfenilacético, torna possível a separação dos pares de diastereoisômeros e, conseqüente obtenção dos álcoois (*R*)-**2.4** e (*S*)-**2.4**. A esterificação de um destes álcoois com cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo (iii), seguida da formação de um sal de amônio derivado de um ácido orgânico enantiomericamente puro (iv), leva a obtenção de monocristais os quais, por análise de difração de Raios-X, permitem a determinação inequívoca das configurações absolutas dos compostos.



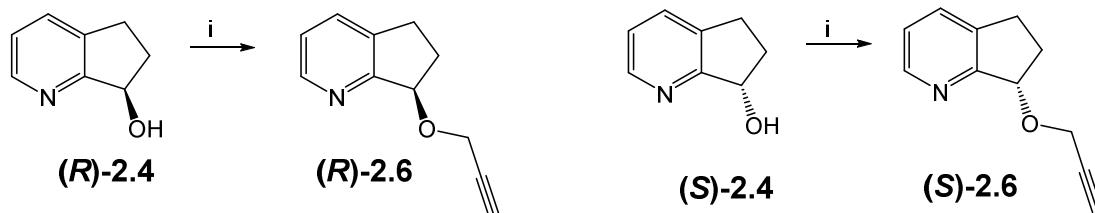
Esquema 62: Resolução química do álcool **2.4** via ésteres do ácido metoxifenilacético

Pela via da resolução cinética enzimática (esquema 63), o tratamento do racemato **(±)**-**2.4** com lipases na presença de um agente acilante (i) permite a esterificação enantiosseletiva do substrato permitindo assim a separação de ambos os compostos por cromatografia em coluna de gel de sílica. Após a resolução, será necessária a redução do derivado acetilado enantiomericamente puro, **(S)**-**2.3**, a fim de obter-se também o álcool **(S)**-**2.4** oticamente ativo.



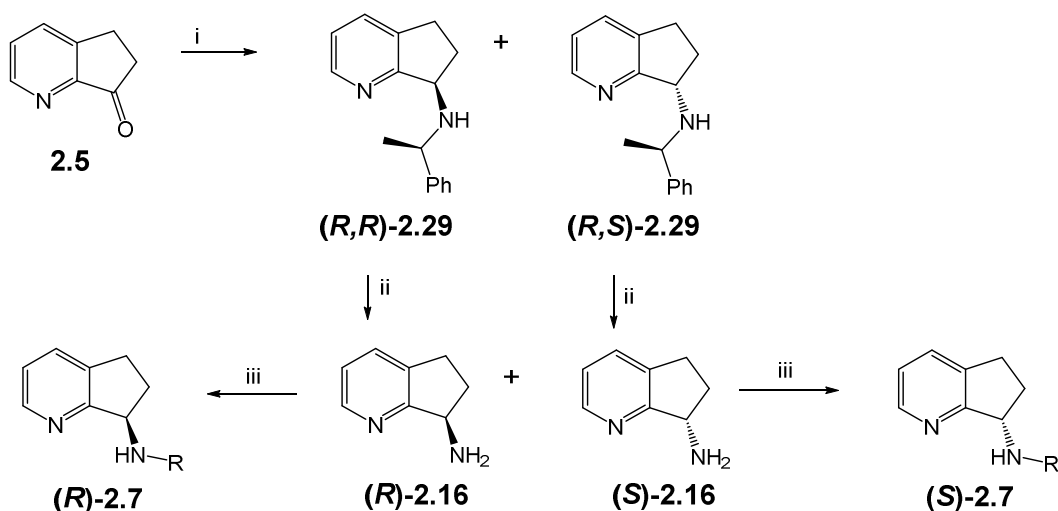
Esquema 63: Resolução cinética enzimática do álcool **2.4** via esterificação.

Os primeiros compostos opticamente puros [(*R*)-**2.6** e (*S*)-**2.6**], são obtidos através da alquilação direta (i) dos álcoois (*R*)-**2.4** e (*S*)-**2.4** (esquema 64).



Esquema 64: Obtenção dos propargiléteres **2.6** enantiomericamente puros.

Uma vez que a oxidação dos álcoois (*R*)-**2.4** e (*S*)-**2.4** leva à perda de quiralidade dos substratos. É necessário adotar outra metodologia a fim de se obter aminas enantiomericamente puras. Assim, partindo do substrato pró-quiral **2.5**, via aminação redutiva com (*S*)- ou (*R*)-1-feniletilamina (i), é possível a separação cromatográfica dos diastereoisômeros. A hidrogenação catalítica (ii) leva às aminas (*R*)-**2.16** e (*S*)-**2.16** que, por alquilação (iii), resultam nos derivados (*R*)-**2.7** e (*S*)-**2.7**. (Esquema 65)



Esquema 65: Formação das aminas EP via aminação redutiva. R = propargila



## 2.6. Discussão de Resultados

### 2.6.1. Funcionalização do anel pentagonal da 2,3-ciclopentenopiridina

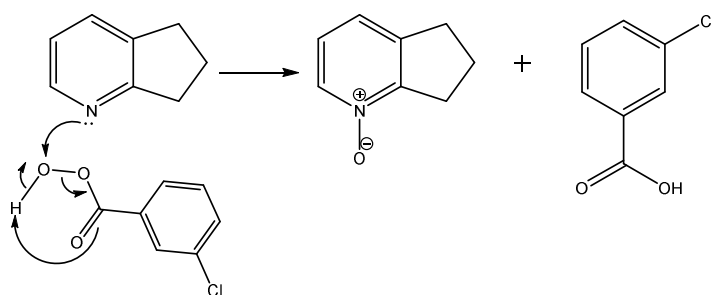
Conforme indicado na secção 2.3.1, os quatro passos sintéticos que promovem a funcionalização do anel do 1-pirindano, aplicados neste trabalho, são encontrados em diferentes publicações e foram, nos últimos anos, estudados e otimizados no nosso grupo de investigação.<sup>4</sup>

A funcionalização da porção alifática da estrutura só foi possível após a ativação da porção piridínica, *via* oxidação do azoto.<sup>92</sup> Vários agentes ou sistemas de oxidação podem ser utilizados para esse fim, p. ex.,  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ /tetraquis-(2,6-diclorofenil)porfirina de manganês,  $\text{H}_2\text{O}_2$ /metiltioxorenio (MTO), dimetildioxirano (DMD), peróxido de bis(trimetilsililo) (BTSP), ácido meta-cloroperbenzóico (mCPBA) e oxaziridinas.<sup>93</sup> Dentre esses, dois deles foram testados com sucesso em nosso grupo de investigação para a *N*-oxidação do 1-pirindano.

O primeiro deles, o sistema  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$ <sup>88</sup> levou à obtenção do *N*-óxido desejado com um rendimento na ordem dos 60%.<sup>94</sup> O segundo método, a oxidação utilizando mCPBA, forneceu o mesmo derivado com excelentes rendimentos (95-99%). O aumento do rendimento está associado a dois fatores principais. O primeiro reside no próprio sistema oxidante, na primeira opção, o aumento da temperatura leva à rápida decomposição do peróxido de hidrogénio, mesmo em sistemas hermeticamente fechados, reatores “auto-clave”, esse facto leva à necessidade do uso de quantidades muito superiores (5 ou mais equivalentes estequiométricos) de peróxido com a finalidade de garantir melhores resultados. Por esta ótica a estabilidade do mCPBA bem como sua grande reatividade, o que permite que a reação aconteça à temperatura ambiente, são dois diferenciais importantes. O outro fator está relacionado com o tratamento dado ao fim da reação. No primeiro caso ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), é necessária a solubilização do crude reacional em água, a correção do pH e posterior extração do composto. Dada a relativa solubilidade do *N*-óxido em água, são necessários sucessivos eventos de partição para garantir a

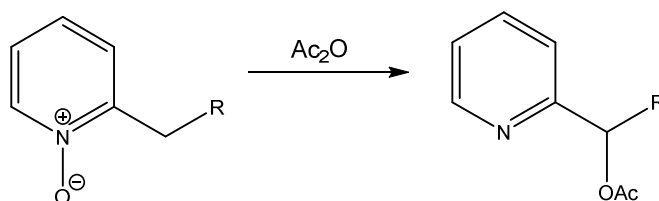
recuperação da maior massa do produto possível. Neste quesito, o uso do mCPBA também é vantajoso, uma vez que elimina a necessidade de extrações e o produto secundário (ácido meta-clorobenzoico) é facilmente eliminado durante a purificação em coluna cromatográfica.

Ao usar mCPBA como agente oxidante, os eventos reacionais podem ser ilustrados como proposto no mecanismo abaixo (esquema 66). A reação desenvolve-se numa ação concertada, em que a ligação N-O formada é estabelecida pelo par de elétrons livres do azoto.



Esquema 66: Mecanismo proposto N-oxidação com mCPBA.

A  $\alpha$ -funcionalização é completa partindo-se do *N*-óxido obtido, *via* rearranjo de Boekelheide<sup>95</sup> (esquema 67). Neste caso, o composto **2.2** é tratado com anidrido acético em temperatura de refluxo. O rearranjo de Boekelheide, bem como as reações relacionadas, envolve o tratamento de piridinas *N*-oxidadas<sup>93</sup> com agentes de acilação. Tradicionalmente, este tipo de reação gera produtos  $\alpha$ -substituídos mas, variações ou produtos secundários do rearranjo podem apresentar modificações na posição  $\gamma$ .

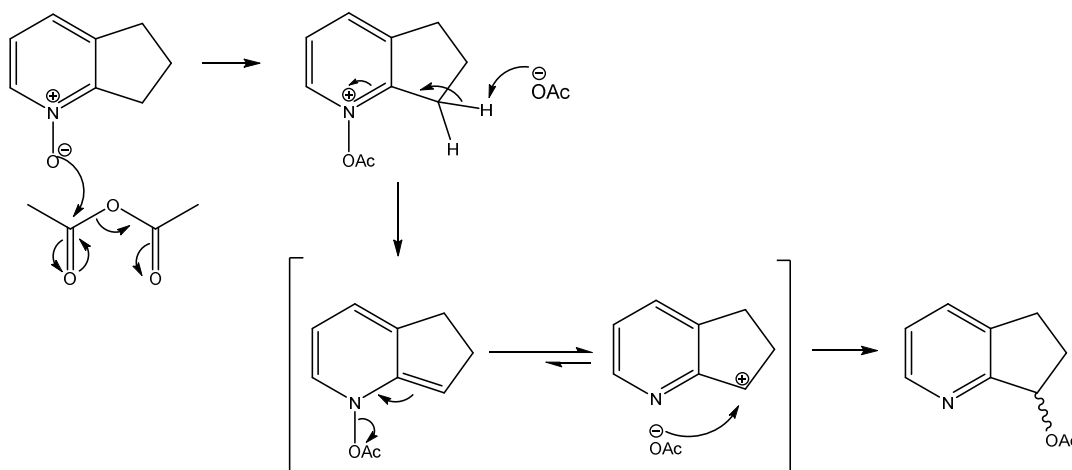


Esquema 67: Generalização do rearranjo de Boekelheide

Os primeiros relatos que descrevem a reação do *N*-óxido de piridina com anidrido acético remontam a 1947 quando Katada e colaboradores publicam a síntese de  $\alpha$ -piridonas.<sup>96</sup> A partir de então, diferentes grupos reportaram modificações e melhorias nesta área.<sup>97</sup> Uma destas implementações diz respeito ao uso de 2-alkilpiridinas que resulta em 2-alcóximetilpiridinas. Um destes grupos foi o grupo de Boekelheide cujo nome permanece ligado a este procedimento para a introdução de funções dotadas de oxigênio através de grupos  $\alpha$ -alquilo em sistemas aromáticos azotados.<sup>98</sup>

Diferentes abordagens mecanísticas foram apresentadas na tentativa de elucidar como este tipo de reação ocorre e o conhecimento acerca da sequência sintética foi aprimorado com o passar do tempo. E a hipótese do mecanismo baseado em um par de iões é hoje a explicação mais aceita para este tipo de reação.<sup>95</sup>

A sucessão de eventos reacionais pode ser ilustrada conforme o mecanismo proposto no esquema abaixo.



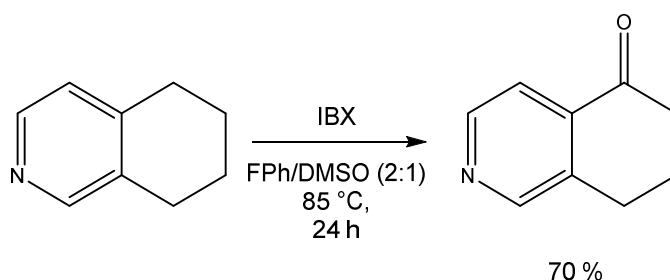
Esquema 68: Mecanismo proposto para o rearranjo e  $\alpha$ -funcionalização em C-7 de 2.2

A acetilação da função *N*-óxido ocorre rapidamente. A etapa da  $\beta$ -eliminação provoca uma deslocalização de carga que leva à perda de aromaticidade do anel piridínico. O azoto, ao recuperar sua densidade eletrônica, promove o restabelecimento da aromaticidade no anel, como

consequência, gera-se um carbocatião o qual é atacado pelo anião acetato, levando a formação do acetato de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ilo (**2.3**) com rendimentos elevados (> 86%).

Uma vez que a funcionalização na posição  $\alpha$  é bem-sucedida através do método descrito, buscaram-se alternativas para a funcionalização direta do anel pentacíclico em outras posições. E, neste sentido, duas vias foram ensaiadas, a oxidação direta e a bromação de um dos átomos de carbono adjacentes ao sistema aromático (C-5 ou C-7).

Com base nos resultados descritos por Nicolaou e colaboradores,<sup>99</sup> para a primeira aproximação, usou-se o IBX (ácido *orto*-iodobenzóico) que é apontado como eficaz na oxidação seletiva de átomos de carbono adjacentes a sistemas aromáticos<sup>100</sup> e em particular para derivados da piridina contendo anéis condensados. (Esquema 69)

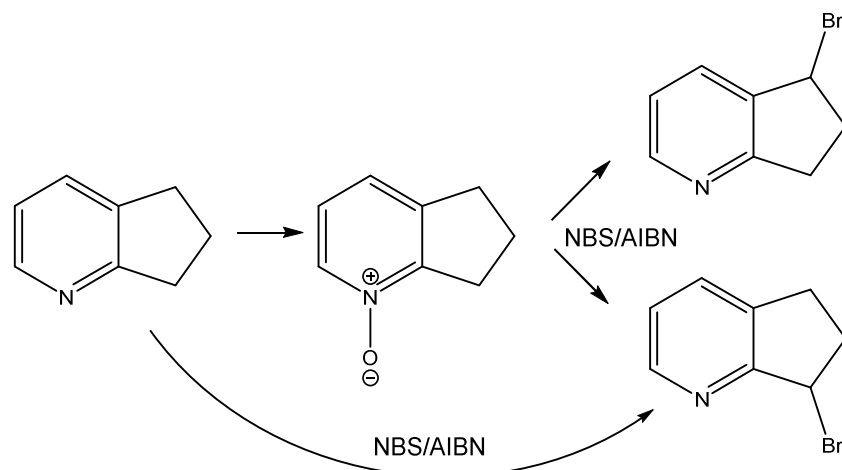


Esquema 69: Oxidação por IBX relatada por Nicolaou et alli. (Adaptado de Nicolaou, 2001)

O IBX foi sintetizado seguindo a metodologia descrita da literatura.<sup>101</sup> E empregue na tentativa de síntese conforme o procedimento descrito por Nicolaou.<sup>99</sup> Os três ensaios de oxidação realizados a partir do 1-pirindano (**2.1**), 24h, 48h e 7 dias, revelaram-se infrutíferos e, nos três casos recuperou-se quase a totalidade do substrato **2.1**.

Para a segunda aproximação, previu-se que o uso de NBS, na presença de AIBN, pudesse gerar derivados  $\alpha$  ou  $\gamma$ -bromo-substituídos, como ocorre com derivados do benzeno.<sup>102</sup> (esquema 70).

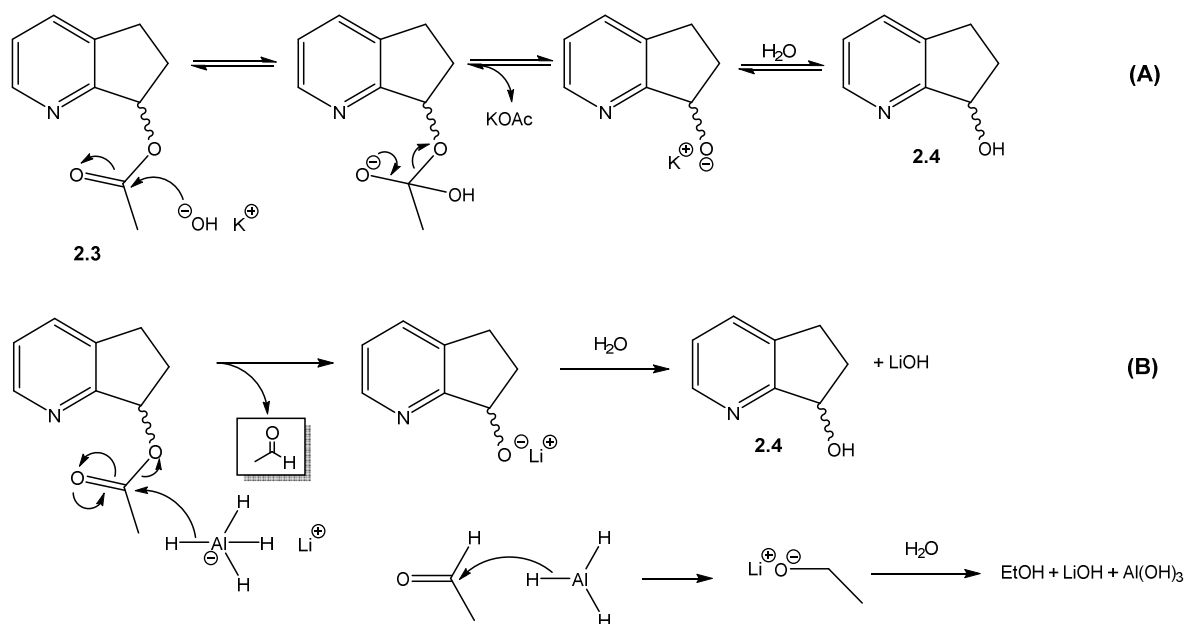




Esquema 70: Ilustração dos ensaios de bromação intermediada por NBS

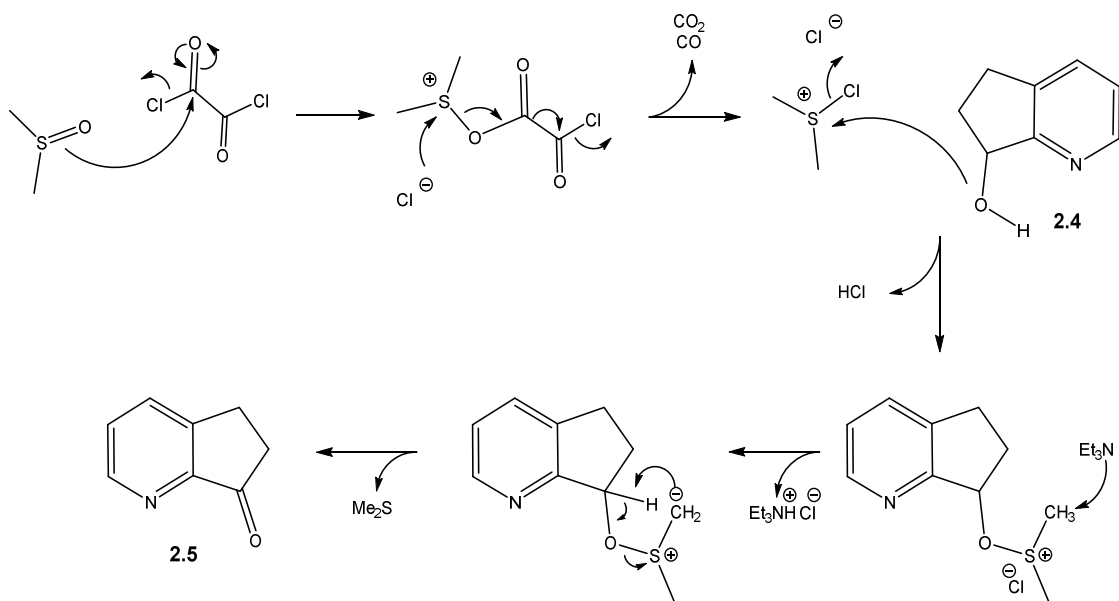
O primeiro ensaio foi realizado diretamente sobre o anel do 1-pirindano, em DCM, na presença de AIBN e à temperatura de refluxo. A reação foi acompanhada (TLC) nos instantes 1h, 6h, 12h, 24h, 48h e não houve qualquer sinal de alteração no meio reacional. Tendo como hipótese a coincidência nos valores de  $R_f$ , procedeu-se o tratamento e purificação da mistura e a análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN revelou que o substrato inicial foi recuperado. No segundo ensaio, realizado sobre o *N*-óxido **2.2**, sob as mesmas condições descritas, notou-se alterações nos constituintes da mistura reacional (TLC) logo após 1 h. Todavia, o “novo” composto formado apresentava o mesmo  $R_f$  do 1-pirindano (**2.1**) e, após devido tratamento e purificação, a análise dos dados de  $^1\text{H}$ -RMN, confirmou esse resultado.

Entretanto, já contando com o derivado  $\alpha$ -funcionalizado, repetiram-se os ensaios de hidrólise alcalina sobre o derivado **2.3**. A reação mediada por hidróxido de potássio, nesta etapa, mostrou-se não só mais eficaz como de mais simples tratamento, facto que mais uma vez, promove o aumento do rendimento final ( $\approx 90\%$  - esquema 71-A). A alternativa ensaiada foi o uso de LAH para, através da redução do grupo carbonilo, gerar o derivado hidroxilado **2.4**, sendo que, neste caso, o rendimento atingido foi de apenas 14%. (Esquema 71-B)

Esquema 71: Hidrólise (A) e redução com LAH (B) de **2.3**

O último passo previsto para funcionalização do substrato referia à oxidação do composto **2.4** visando a obtenção da cetona **2.5**. Neste trabalho, foram ensaiadas três vias diferentes conducentes ao mesmo fim, a saber, oxidações promovidas por  $\text{PCC}^{56}$  (clorocromato de piridínio),  $\text{IBX}^{100}$  e segundo a metodologia de Swern.<sup>103</sup> Em todos os casos foi possível obter o composto desejado, entretanto melhores resultados foram obtidos através da oxidação de Swern, desde que aplicada a pequenas quantidades (cerca de 0,5 g) do álcool **2.4**.

A oxidação de Swern é uma reação que permite a oxidação de álcoois primários e secundários a aldeídos e cetonas, respetivamente, usando o DMSO como precursor oxidante e os eventos reacionais presentes no processo podem ser descritos conforme ilustrado no esquema 72.

Esquema 72: Mecanismo da oxidação de Swern para obtenção de **2.5**.

O primeiro passo envolve a ativação do DMSO com cloreto de oxalilo. O intermediário (catião dimetilsulfóxido) decompõe-se em CO<sub>2</sub> e CO, gerando cloreto de cloro(dimetil)sulfônio, extremamente instável pelo que é necessário garantir condições anidras e baixas temperaturas. A adição do álcool resulta num ataque ao agente oxidante. A posterior adição de uma base, no caso Et<sub>3</sub>N, promove a remoção de um dos prótons metílicos do grupo sulfóxido o que força um ataque nucleofílico intramolecular com eliminação do grupo sulfonilo na forma de SMe<sub>2</sub> e a obtenção da cetona **2.5** com elevados rendimentos (> 90%) comparativamente com os outros métodos ensaiados (≈ 10% com PCC e 30 % com IBX).

Uma vez que os compostos **2.4** e **2.5** são essenciais na continuidade do trabalho proposto neste capítulo, a sua obtenção com elevados rendimentos é essencial e, neste sentido, a metodologia até aqui analisada foi aprimorada e comparada garantindo os melhores resultados. Assim, foi possível obter o derivado **2.4** com um rendimento global superior a 76% (em três passos reacionais) e o derivado **2.5** com um rendimento global superior a 72% (com um passo de síntese adicional).

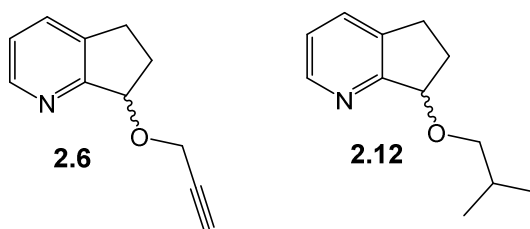
### 2.6.2. Síntese dos Derivados Racêmicos

Na síntese dos isósteros pretendidos (**2.7-2.14**) procurou-se a construção de moléculas dotadas de diferentes grupos *O* ou *N*-substituintes, para atingir este objetivo, para além do grupo propargilo, foram utilizados outros grupos formados por 3 átomos de carbono bem como dimetil e dietilcarbamoílo.

As razões que levaram a essa escolha baseiam-se na análise da estrutura da rasagilina e da rivastigmina, compostos nos quais os grupos propargilo e carbamoílo são apontados como responsáveis pela grande atividade biológica, respetivamente. Sob essa mesma ótica, o uso de ligandos com três átomos de carbono em configurações diferentes, permite uma maior diversidade de compostos que, uma vez ensaiados quanto à sua atividade biológica, permite aferir as relações estrutura-atividade nessa classe de novos derivados do 1-pirindano.

O primeiro ensaio envolveu a reação entre **2.4** e cloreto de propargilo, sendo possível obter o derivado *O*-propargilado (**2.6** – figura 33) com rendimento moderado (50%). Diferentes ensaios foram realizados a fim de alcançar este resultado. Foram testadas diferentes bases (orgânicas e inorgânicas) na tentativa de promover a formação do alcóxido intermediário ( $S_N2$ ). Os melhores resultados obtidos correspondem às tentativas mediadas por trietilamina, trietilamina/DMAP e  $KO^tBu$ , em DCM, sendo neste último caso obtido o rendimento apontado. Isso pode ser explicado pela baixa acidez do próton do grupo hidroxilo ( $pK_a \approx 13,8$ ), o que demanda o uso de bases mais fortes. Um trabalho recente refere o uso de NaH, em acetonitrilo, em reações semelhantes onde o substrato alcoólico é o 1-indanol ( $pK_a \approx 14,5$ ).<sup>104</sup> Sendo assim, nas rotinas sintéticas remanescentes, optou-se por utilizar o  $KO^tBu$  que, para além de mais fácil manejo, apresenta melhor solubilidade em solventes orgânicos, quando comparado ao NaH.

A síntese do composto **2.12** (figura 34) foi conseguida com baixos rendimentos (<10%). A tabela 2 sumariza as condições e os resultados dos ensaios realizados. Tendo em conta que em todos os ensaios foram utilizados o álcool **2.4** e cloreto de *iso*-butilo (2 eq.).

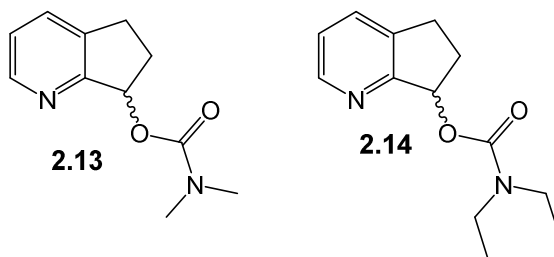
Figura 34: Representação das estruturas de **2.6** e **2.12**

<i>Base</i>	<i>Solvente</i>	<i>Adição de KI</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Tempo</i>	<i>Rendimento</i>
KOtBu	DCM	Não	Tamb	24 h	2%
		Não	Tamb	48 h	6%
		Não	50 °C	48 h	<10%
		Catalítica	50 °C	48 h	<10%
NaH	DMF	Não	Tamb	48 h	<10%
		Catalítica	Tamb	48 h	<10%

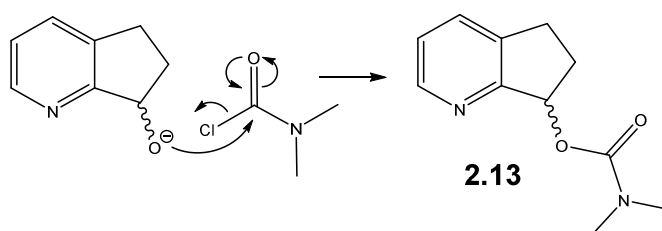
Tabela 2: Sumário dos ensaios de síntese de **2.12**.

Os dados apresentados revelam um ligeiro aumento do rendimento, decorrente do tempo reacional e do aumento da temperatura, sendo que a adição de KI, não alterou significativamente os resultados. Uma hipótese para justificar tal resultado pode estar relacionada com a facilidade com o que o agente alquilante é degradado por ação da base, degradação que leva à formação de *iso*-buteno ( $\beta$ -eliminação E2) que é libertado do sistema.

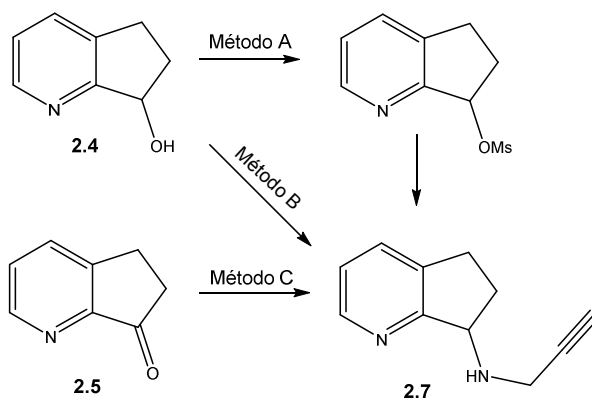
Para a síntese dos compostos **2.13** e **2.14** (figura 35) fez-se reagir o substrato (**2.4**), dissolvido em DCM anidro, com cloreto de carbamoilo em excesso estequiométrico (1,5 – 2 equivalentes) na presença de KO<sup>t</sup>Bu, durante 24 h. Após a análise dos dados de espectroscopia (RMN) e espectrometria (ESI-MS) não restaram dúvidas da obtenção dos compostos **2.13** e **2.14**, com rendimentos de 56% e 48%, respetivamente.

Figura 35: Carbamatos **2.13** e **2.14**.

Os eventos reacionais decorrentes da formação dos carbamato podem ser exemplificados como ilustrado no esquema 73.

Esquema 73: Representação da formação do carbamato **2.13**

A fim de se obter o derivado *N*-propargilado (**2.7**), foram definidas três estratégias possíveis. A primeira (método A) versou em fazer-se reagir o álcool **2.4** com cloreto de metilsulfonilo, na presença de trietilamina para de seguida promover uma reação de substituição com a propargilamina, a segunda estratégia sintética (método B) foi utilizar o protocolo de Mitsunobu<sup>105</sup> para promover a reação e, alternativamente, a partir da 1-pirindan-7-ona (**2.5**), através de aminação redutiva (método C), galgar o mesmo objetivo. (esquema 74)

Esquema 74: Estratégias sintéticas para a obtenção do análogo propargilado **2.7**

Nos três casos foi possível a obtenção do composto **2.7**, entretanto os rendimentos variaram bastante entre os métodos ensaiados.

### Método A

No primeiro caso, o rendimento sobre os dois passos reacionais foi de 14%, e nestes ensaios, duas abordagens diferentes foram realizadas. Na primeira, buscou-se isolar o intermediário mesilado, através de purificação em CC e sua caracterização. No entanto, a análise dos dados espectroscópicos (RMN) e espectrométricos (ESI-MS), não foi conclusiva quanto à formação do composto mesilado desejado. (Figuras 36)

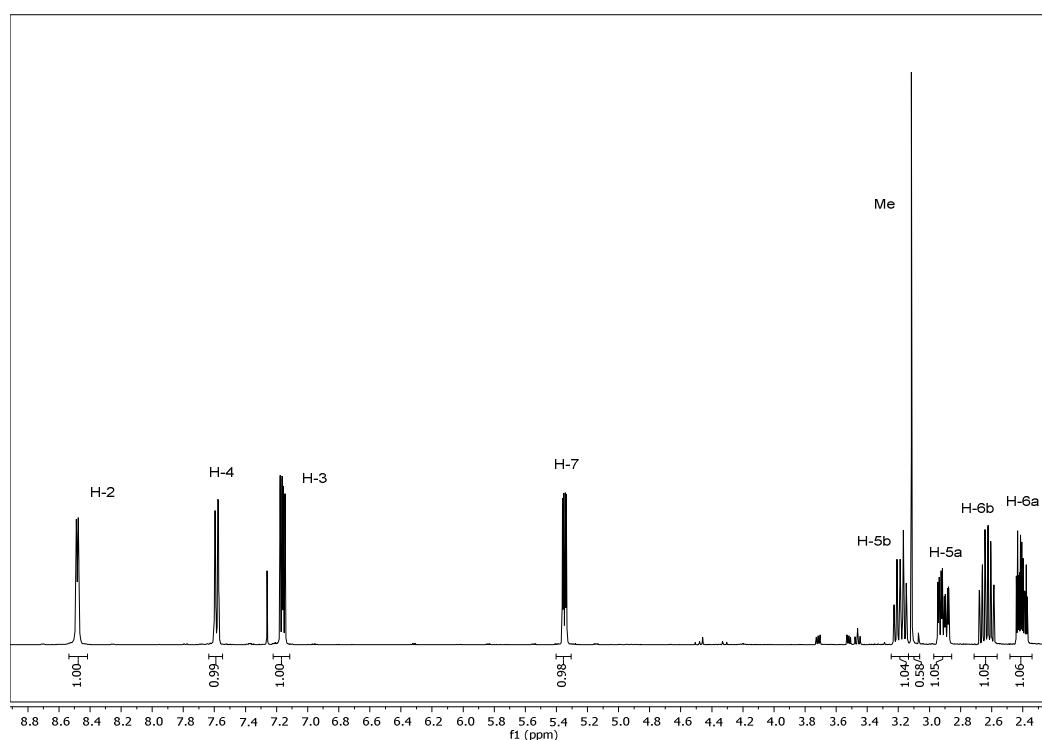


Figura 36: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do produto da mesilação do álcool **2.4**. ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

No espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, é possível verificar com clareza a existência de sinais relativos a todos os prótons do composto esperado, inclusive um singlete intenso a 3,12 ppm (característico do  $\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ ), bem como o deslocamento do sinal relativo ao próton H-7 para campos mais baixos (5,35 ppm – comparado aos 5,28 ppm do próton H-7 do composto **2.4**), indicativo da existência de um grupo mais eletronegativo na vizinhança. Entretanto, a área relativa dos sinais

demonstra a não existência da proporção esperada entre os núcleos de H analisados.

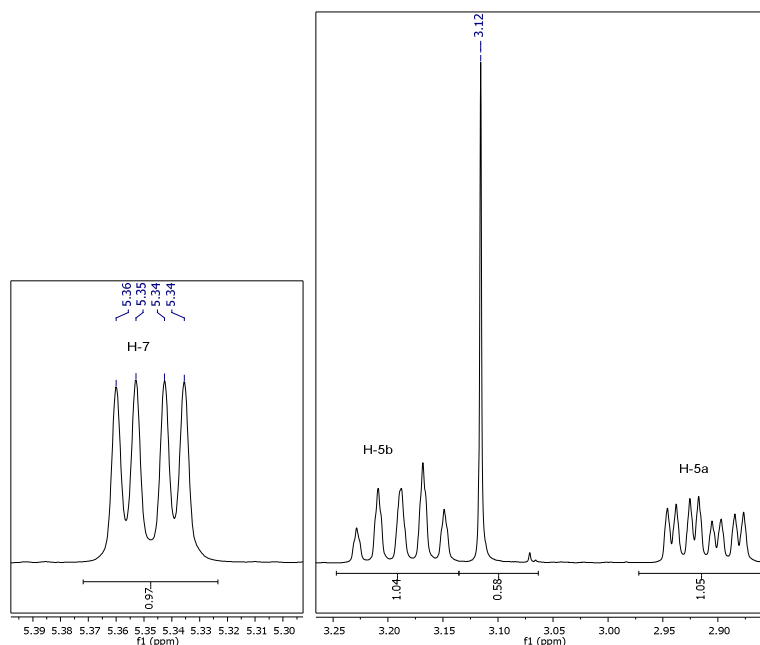


Figura 37: Detalhe do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do produto da mesilação do álcool **2.4**. ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

No espectro de massas (figura 38) não é possível verificar a existência de um sinal referente ao ião molecular do composto desejado ( $\text{M}+\text{H}^+$  214 u), ao invés disso há sinais de compostos com massa molecular muito superior.

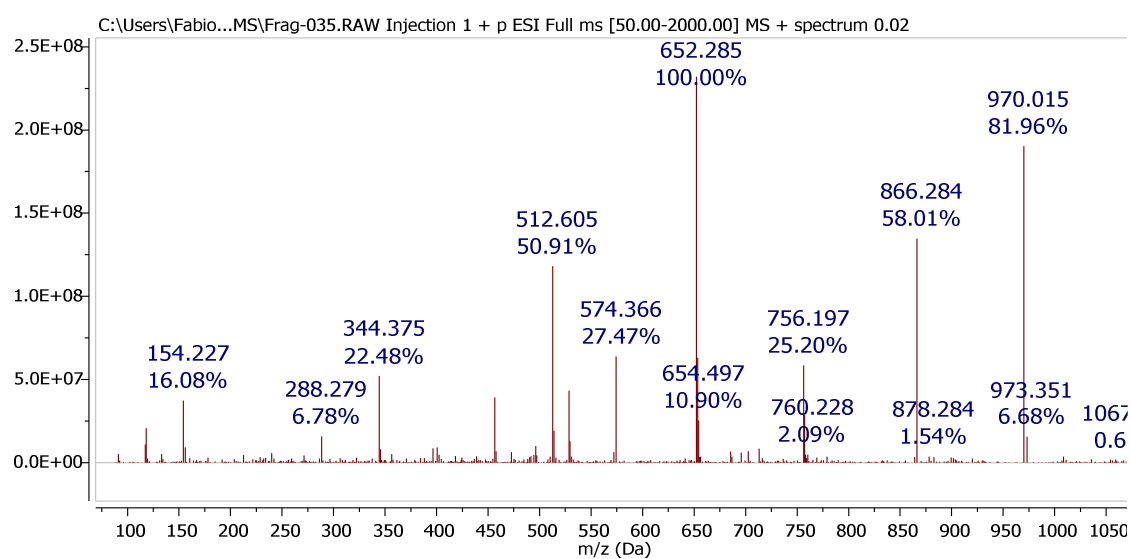


Figura 38: Detalhe do espectro de ESI-MS do produto da mesilação do álcool **2.4**.



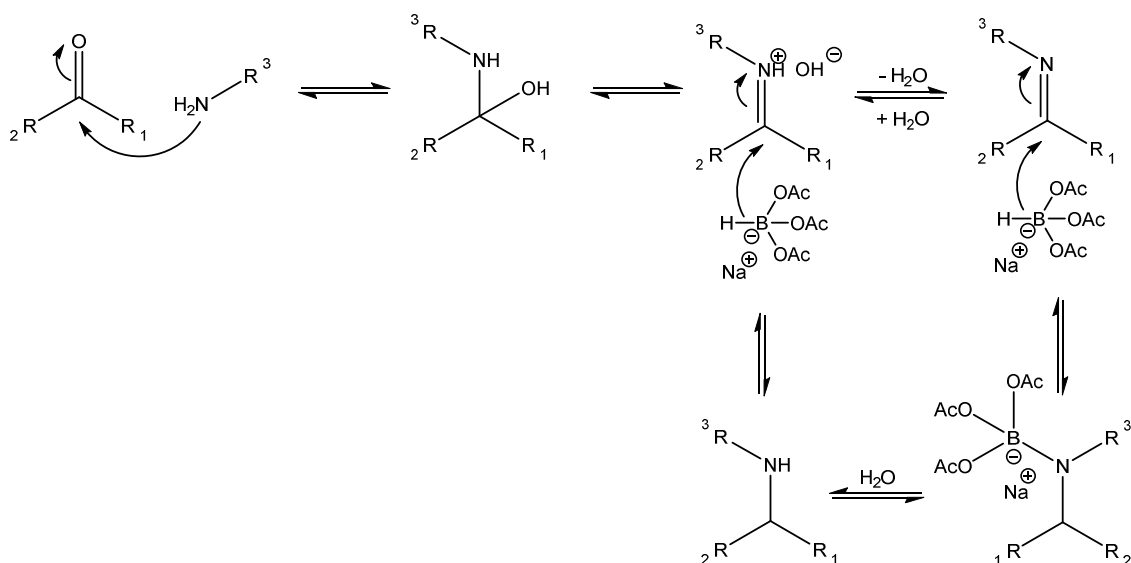
Esses resultados levaram a crer que o intermediário mesilado é bastante instável e, sendo assim, um novo ensaio foi realizado. Desta vez, após a reação com cloreto de metilsulfonilo, seguida de rápida extração, utilizou-se o crude reacional na reação com a propargilamina sem maiores purificações. A substituição bimolecular deu-se segundo o procedimento habitual e foi possível isolar o composto **2.7** com 14% de rendimento.

### Método B

O segundo ensaio visando a obtenção da amina **2.7**, foi realizado segundo o protocolo de Mitsunobu.<sup>105</sup> Neste caso, fez-se reagir o álcool **2.4** com propargilamina na presença de DEAD e TPP e, embora se tenha conseguido a síntese do composto desejado, a dificultosa rotina de purificação torna o trabalho de recuperação do composto final muito moroso e complicado, devido às contaminações com TPPO. Em contrapartida, o rendimento (38%) é superior àquele conseguido com recurso à mesilação de **2.4**.

### Método C

Em atenção à terceira estratégia proposta para a síntese de **2.7**, realizaram-se ensaios de aminação redutiva entre a cetona **2.5** e a propargilamina. As aminações redutivas de aldeídos e cetonas constituem um método vantajoso na obtenção de aminas. Os eventos reacionais decorrentes numa aminação redutiva podem ser explicados conforme ilustrado no esquema 75. A condensação do composto carbonílico com uma amina primária gera uma carbinolamina intermediária que, após eliminação de água, fornece uma imina que é posteriormente reduzida à amina final. O processo de redução pode dar-se com o auxílio de diferentes agentes, p.ex., ácido fórmico (reação de Leuckart-Wallach), hidretos metálicos, hidretos de boro, e ainda hidrogénio molecular na presença de catalisadores.<sup>106</sup> Neste trabalho, o agente redutor utilizado foi o  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ .<sup>6</sup>



Esquema 75: Ilustração do mecanismo de aminação redutiva

Assim, fez-se reagir **2.5** com a propargilamina, em meio anidro e na presença de NaBH(OAc)<sub>3</sub>. Num primeiro ensaio, todos os reagentes foram adicionados em quantidades estequiométricas e em sequência, o acompanhamento da reação (TLC) estendeu-se até as 12 h. Da mistura reacional, foram recuperados o composto **2.7** e o álcool **2.4**, o que se justifica pelo facto de ter ocorrido uma competição da cetona e da imina pelo agente redutor. Resolveu-se então, aumentar a quantidade de propargilamina adicionada, a fim de promover uma maior taxa de produção da imina, e retardar a adição do agente redutor. As condições otimizadas, para o substrato **2.5**, referem ao uso 2 equivalentes estequiométricos da amina e adição do agente redutor após 6 horas. Dessa forma, e ao deixar-se a redução acontecer durante um período alargado (uma noite), foi possível isolar o composto pretendido (**2.7**) com elevados rendimentos (81%).

Da comparação dos três métodos, para além da diferença dos rendimentos, as facilidades encontradas no terceiro método, quer a nível de preparação e execução, quer a nível de purificação, tornaram a aminação redutiva o método de eleição para a síntese das demais aminas propostas neste trabalho. (Figura 38)

Dessa forma, fez-se reagir a cetona **2.5** com excesso de ciclopropilamina, isopropilamina ou propilamina, seguida da adição de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (passadas 6 horas) e estendendo-se o tempo reacional dedicado à redução. A aplicação da metodologia ensaiada e otimizada permitiu sintetizar os derivados **2.9**, **2.10** e **2.11** com rendimentos elevados (60%, 68% e 79%, respectivamente). Da análise aos dados de espectroscopia e espectrometria não restam dúvidas do sucesso na obtenção dos compostos.

Para a síntese do composto **2.8**, fez-se reagir, durante 24 h, o derivado **2.7**, com excesso cloreto de propargilo (2 eq) na presença de quantidades estequiométricas de DMAP. O rendimento final, 55%, é aceitável e os dados das análises feitas à estrutura permitem aferir com sucesso a obtenção do composto (*N,N*)-bis-propargilado.

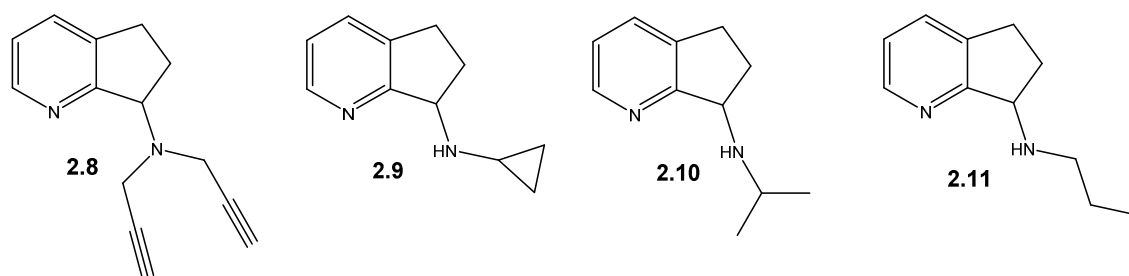
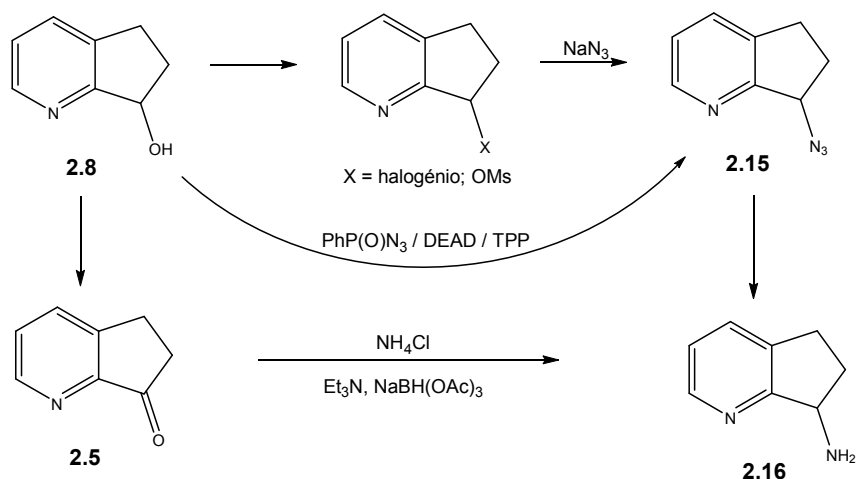


Figura 39: Estruturas de **2.8**, **2.9**, **2.10** e **2.11**

A partir do álcool **2.4** e da cetona **2.5**, foram ainda ensaiados métodos de síntese visando a obtenção de aminas primárias derivadas do 1-pirindano (**2.16**). Estas aminas, para além de intermediários sintéticos úteis na obtenção de derivados *N*-substituídos, representariam isósteros do 1-aminoindano. As estratégias adotadas para a síntese de **2.16** contemplaram três vias sintéticas distintas. (esquema 76)

Esquema 76: Alternativas sintéticas para a obtenção de **2.16**

Nas primeiras, esperava-se a síntese de **2.16**, após a redução da azida (**2.15**) formadas a partir de bromo-derivados ou do derivado mesilado ou ainda a partir da condensação de Mitsunobu do grupo azido na presença de DEAD e TPP. E a terceira, através de uma aminação redutiva entre **2.5** e  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , na presença de  $\text{Et}_3\text{N}$ .

Assim, atendendo à estratégia descrita, tratou-se da conversão do álcool no respectivo bromo derivado, através da reação entre o substrato e  $\text{PBr}_3$ , em éter anidro à temperatura de refluxo. O insucesso deste método levou a repetição da reação, sem a presença de solvente, dissolvendo-se o álcool **2.4** diretamente em  $\text{PBr}_3$  elevando-se a temperatura até os  $100\text{ }^\circ\text{C}$ . Depois de 16 horas, procedeu-se o tratamento e purificação, e isolou-se o composto formado, óleo pouco viscoso castanho e com forte cheiro à piridina,  $R_f = 0,43$  ( $\text{AcOEt}$ ). Esses dados levaram a crer que se tratava do composto **2.1**, o que foi confirmado por análises de  $^1\text{H}$ -RMN e ESI-MS.

Seguindo, o protocolo de Mitsunobu, tentou-se também a síntese de **2.15**, a partir de **2.4**, na presença de  $\text{PhP(O)N}_3$ . Não sendo possível reconhecer a formação do produto.

A última tentativa, partindo-se da cetona **2.5**, na presença de  $\text{NH}_3$ , gerado *in situ*, também foi infrutífera. Num primeiro ensaio, seguindo o método até aqui realizado, todos os reagentes foram adicionados em sequência, à exceção do agente redutor, adicionado 6 horas depois.

A análise ao meio racional (TLC), depois de 24 horas da adição do agente redutor, revelou a presença maioritária do álcool **2.4** e de um novo composto de R<sub>f</sub> 0,50 (DCM/MeOH 9:1). Através de CC foi possível recuperar quase a totalidade da massa de **2.4** e o novo composto, cerca de 3 mg, que foi analisado por ESI-MS. (Figura 40)

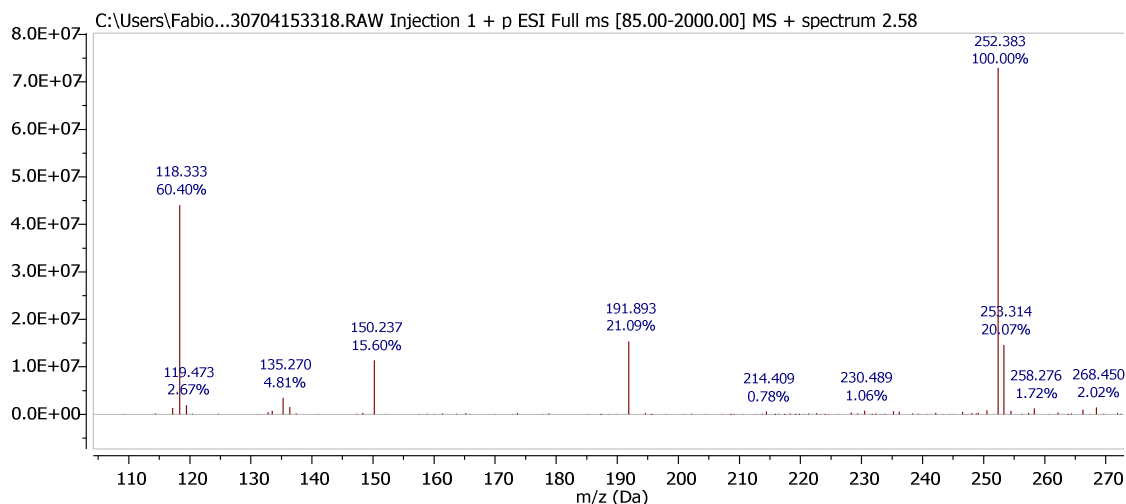


Figura 40: Espectro de ESI-MS do novo composto obtido na tentativa de síntese da amina **2.16**.

Do espectro, reproduzido na figura 39, notam-se os sinais relativos a vários iões moleculares, três deles relacionados com o substrato em análise, 252,38, 135,27 e 118,33 u, sendo o primeiro, o ião mais abundante a atingir o detetor durante toda a análise (3 min e 20 seg), e que fragmenta espontaneamente na fonte, gerando os últimos dois iões elencados. A figura 41 representa as estruturas que possivelmente deram origem aos sinais relatados.

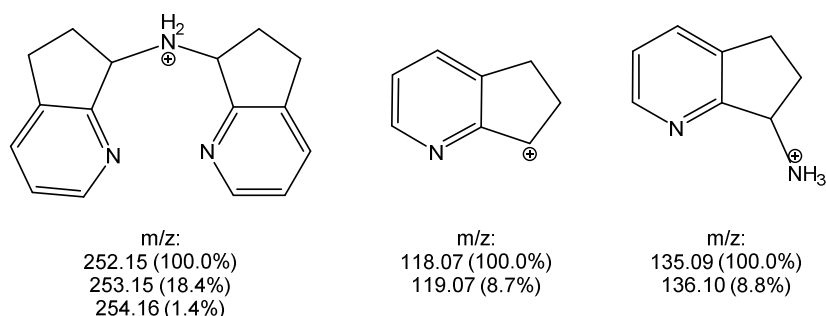
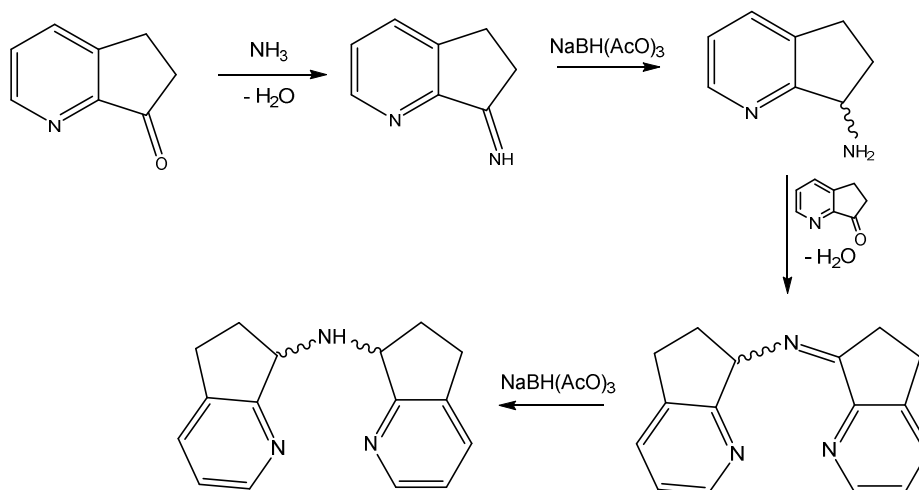


Figura 41: Representação dos iões moleculares relacionados

A análise de todos os resultados apresentados até agora, para a síntese de **2.16** através de aminação redutiva, permite concluir que a baixa extensão reacional, devida à facilidade com que a  $\text{NH}_3$  deixa o meio reacional uma vez que é produzida, traz como consequência a existência de um meio reacional onde coexistem a imina intermediária e a cetona inicial (**2.5**). A adição do  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  inicia o processo de redução de **2.5** e da imina, e consequente formação da amina primária **2.16** que, num segundo processo reacional, reage com **2.5** remanescente, gerando uma nova imina que é imediatamente reduzida, gerando a amina secundária, ou seja, bis(6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)amina. (Esquema 77)

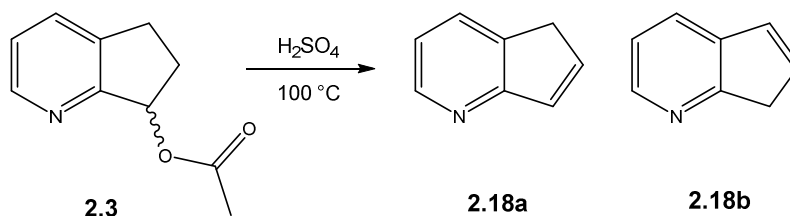


Esquema 77: Formação da bis(6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)amina

Finalmente, contemplando o previsto no plano de trabalhos, tratou-se da produção das olefinas **2.18**, compostos intermediários para a síntese dos restantes derivados.

A síntese dos pirindenos (**2.18**) foi realizada segundo o método descrito por Robison e colaboradores<sup>91</sup> e mostrou-se rápida e eficaz. Com base nesse trabalho, fez-se reagir o derivado **2.3** com ácido sulfúrico concentrado à 100-110 °C durante 1 hora (esquema 78). O tratamento, que envolve a cuidadosa dissolução em água e a neutralização do meio, seguida de partição com DCM,

permitiu obter **2.18** com elevados rendimentos, 83%, sem a necessidade de maiores purificações, na forma de uma mistura de isómeros, em proporção 3:2 (A/B), determinada a partir da integração direta dos sinais no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN.



Esquema 78: Síntese dos pirindenos **2.18**

Um estudo, realizado por Lyle e Wilson<sup>89</sup> refere que, para os pirindanos 2,4-substituídos, o aquecimento com ácido sulfúrico concentrado por um período estendido de tempo, compromete a regiosseletividade da eliminação experimentada, e cita que em apenas 10 minutos ocorre a formação dos isómeros com especificidade de 30:1. Já Wurz e colaboradores<sup>90</sup> referem que para um substrato 4-substituído, é necessário fazer-se reagir durante 1 hora e a proporção entre as olefinas obtidas é de 2:1. Para verificar se o tempo reacional exerceria alguma alteração na proporção entre os derivados **2.18**, realizou-se um ensaio, a partir do éster **2.3** nas mesmas condições, no qual alíquotas do meio reacional foram recolhidas, passados 10, 30 e 60 minutos e imediatamente neutralizadas sendo, posteriormente purificadas (partição) e analisadas por  $^1\text{H}$ -RMN. A análise ao crude da alíquota recolhida aos 10 minutos mostrou que todo o composto **2.3** já havia sido consumido, entretanto, a mistura analisada era formada por **2.4** (60%), **2.18a** (24%) e **2.18b** (16%). Estando os dois últimos representados na mesma proporção (3:2). (Figura 42)

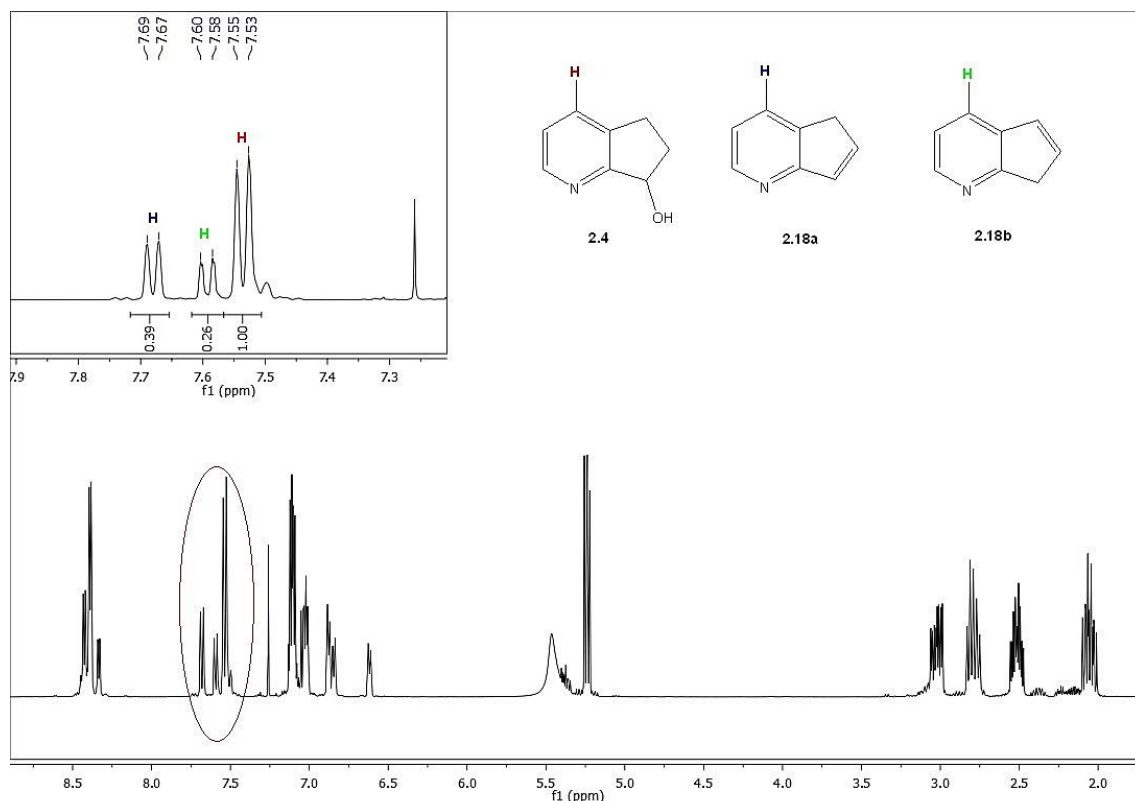


Figura 42: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da mistura reacional na síntese dos pirídenos **2.18** após 10 minutos ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

Da alíquota recolhida aos 30 minutos, a presença de **2.4** já não era perceptível (TLC), a purificação por CC e a análise ao espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da fração de  $R_f = 0,41$  ( $\text{AcOEt}$ ) revelou a presença de **2.18a** e **2.18b** nas mesmas proporções.

Uma vez confirmada a obtenção dos alcenos **2.18**, como uma mistura de isómeros conseguidos sempre na mesma proporção (3:2), facto que independe do tempo, a partir de **2.3**, um último ensaio de desidratação foi realizado, a partir do álcool **2.4** na presença de ácido sulfúrico concentrado em aquecimento, confirmando mais uma vez os dados até aqui relatados.

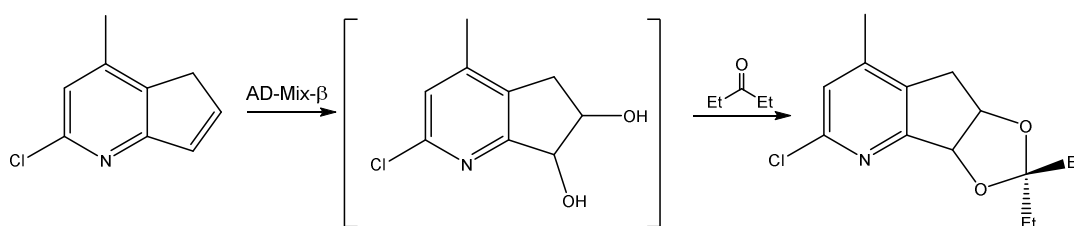
Restavam, entretanto, os ensaios de funcionalização destas olefinas, por duas vias distintas, a di-hidroxilação e a epoxidação, conforme sugerido nos planos de trabalho deste capítulo (secção 2.3).

Em atenção à primeira alternativa, foram realizados ensaios entre **2.18** e  $\text{OsO}_4$  na presença de NOMM, visando a formação dos correspondentes dióis



vicinais *cis* (**2.19**). Devido à presença de dois regioisômeros (**2.18a** e **2.18b**) e as diferentes orientações para a aproximação do  $\text{OsO}_4$ , era de se esperar a formação de quatro compostos de estruturas muito semelhantes e de difícil separação. Mesmo assim, fez-se reagir os alcenos **2.18** com 0,005 equivalentes estequiométricos de  $\text{OsO}_4$  (solução 0,02 M em dioxano/água 3:1) e 2 eq de NOMM. O andamento da reação foi acompanhado (TLC) em intervalos regulares de 1h e ao fim de 24 horas ainda era possível verificar a existência do substrato inicial no sistema. A mistura reacional foi filtrada em celite/sílica e das águas mães, extraiu-se com AcOEt, um crude que foi submetido a CC sendo possível recuperar quase a totalidade de **2.18**. Assim, foram realizados outros dois ensaios, padronizando-se o tempo reacional para as 48 horas e a quantidade de co-oxidante nos 2 equivalentes estequiométricos, fazendo-se variar a quantidade de  $\text{OsO}_4$  utilizado 0,01 e 0,025 eq. Em todos os casos, ao fim de 48 horas, foi possível recuperar quase a totalidade do substrato inicial.

Na síntese das olefinas, derivadas do 1-pirindano 2,4-substituídos, Lyle e colaboradores<sup>107</sup> relatam a síntese de dióis vicinais com recurso ao **AD-Mix- $\beta$** , em detrimento ao sistema clássico  $\text{OsO}_4$ /co-oxidante. Neste trabalho, o derivado di-hidroxilado não foi isolado, nem caracterizado, sendo utilizado logo após sua produção na formação de um acetal derivado da 3-pentanona. O rendimento apontado para sequência reacional foi de 57%. (Esquema 79)



Esquema 79: Reprodução da síntese do acetal descrita por Lyle et al.. (adaptado de Lyle, 2004)

Já Wurz e colaboradores<sup>90</sup> referem em seu trabalho a importância da aromatização do pentaciclo do 1-pirindano, com recurso à mesma metodologia ensaiada neste trabalho, como essencial para a construção dos catalisadores

ferrocénicos. E o caráter aromático presente na porção olefínica da molécula pode ser o responsável pela dificuldade em proceder a di-hidroxilação da ligação C=C experimentada neste trabalho.

O insucesso das sínteses dos dióis, não impediu as tentativas de formação dos epóxidos, previstas no plano de trabalhos. Para essa aproximação sintética, recorreu-se ao uso do sistema Oxone/Acetona e do mCPBA. No primeiro ensaio, dissolveram-se os alcenos **2.18** em acetona, na presença de carbonato de potássio (5 eq) e éter-coroa (18-coroa-6 – quantidades catalíticas), o sistema foi arrefecido em banho de gelo para, de seguida, adicionar uma solução de oxone (1,3 eq) em água. O sistema foi agitado durante 24 horas e, uma vez que não houve alterações no meio (TLC), decidiu-se interromper a reação para recuperar o substrato.

O último ensaio foi realizado fazendo-se reagir os alcenos **2.18** com excesso de mCPBA (2,1 eq), em DCM anidro. O uso de excesso de perácido já era previsto uma vez que neste processo, ocorre também a *N*-oxidação da porção piridínica do substrato. Após 30 min já não era possível notar a presença do substrato inicial no sistema (TLC), mas uma vez conhecida a rapidez do processo de *N*-oxidação, decidiu-se estender o tempo reacional às 24 horas. Ao fim dos quais, evaporou-se o solvente e resolveu-se a mistura através de CC e, como já era previsto, a eluição com AcOEt permitiu isolar o ácido 3-clorobenzóico formado e a eluição com MeOH permitiu recuperar um sólido branco, que foi analisado por  $^1\text{H}$ -RMN, cujo espectro mostrou ser uma mistura de compostos (figura 43). No espectro é possível ver outros sinais, bastante menos intensos mas, infelizmente não foi possível resolver melhor esse sistema que, provavelmente, continha uma mistura *N*-óxidos-epóxidos e/ou derivados destes.

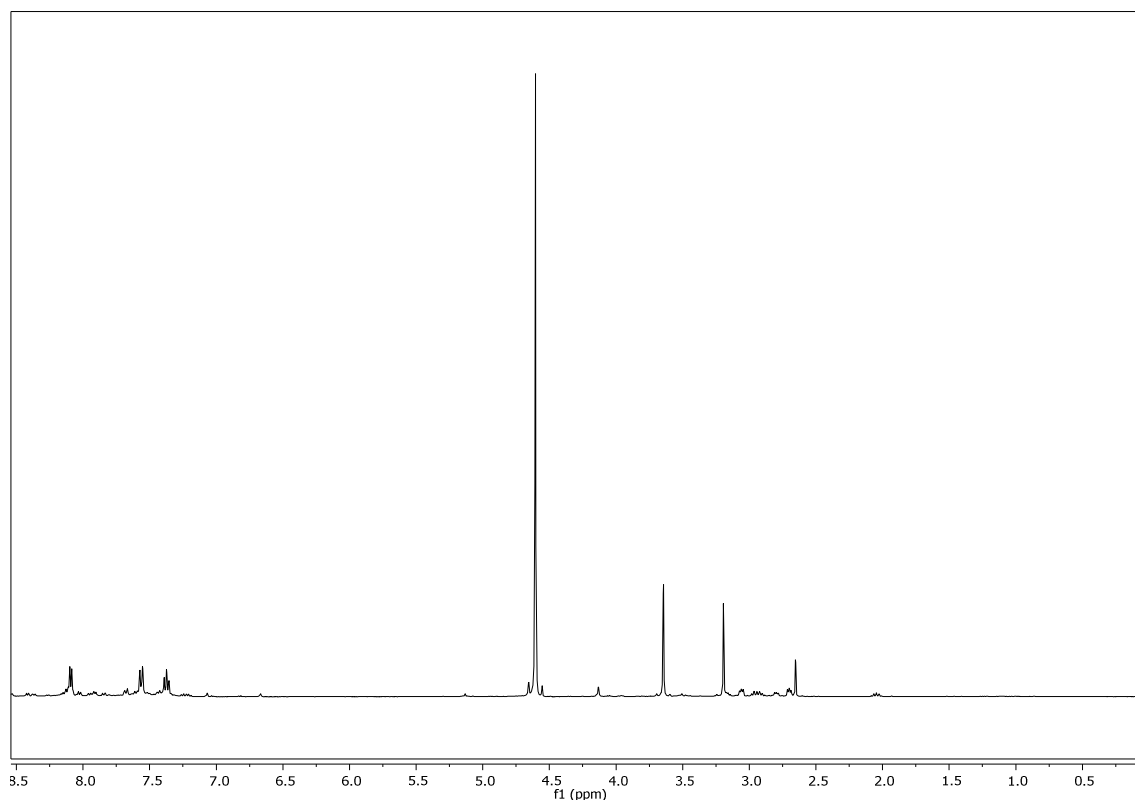


Figura 43: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da fração obtida após eluição com MeOH ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz)

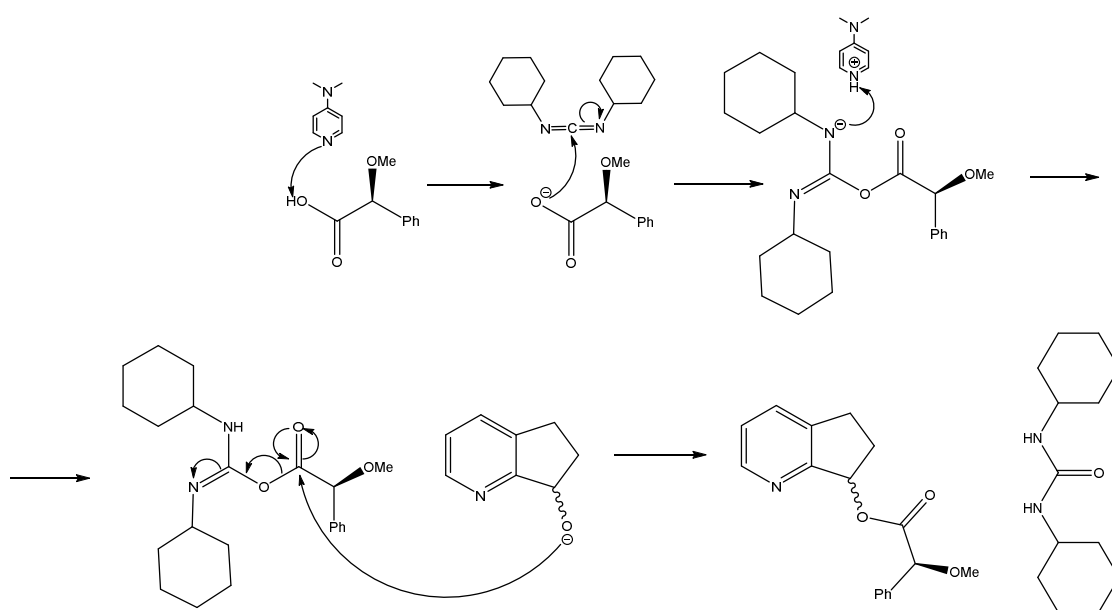
### 2.6.3. Resolução Química do Álcool $[(\pm)\text{-}2.4]$

Em atenção à demanda de obtenção de derivados enantiomericamente puros, procurou-se resolver o racemato **2.4** através da síntese e separação cromatográfica dos seus derivados diastereoisômeros através da esterificação com o ácido (*R*)-metóxifenilacético [*(R)*-MPA] e com o ácido (*S*)-metóxifenilacético [*(S)*-MPA], a fim de se obterem os respectivos estereoisômeros **2.27**.

Para atingir este objetivo, procedeu-se a esterificação seguindo o protocolo de Mitsunobu. E assim, fez-se reagir  $(\pm)\text{-}2.4$  com (*R*)-MPA (1,5 eq) na presença de TPP (1,5 eq) e DEAD (3 eq), durante uma noite. Ao fim desse tempo, era possível notar (TLC) a presença de dois novos compostos e o consumo total do substrato de partida. Os compostos formados, de  $R_f$  muito próximos (0,54 e 0,47 – AcOEt) foram separados por CC, muito dificultada pela presença de TPPO no meio, eluindo-se com uma mistura de hexano/AcOEt

(1:4) e as suas estruturas foram confirmadas com recurso à espectroscopia de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ), e ESI-MS. A análise dos dados permitiu aferir a obtenção dos ésteres planeados com rendimentos de 30% (fração A) e de 31% (fração B).

Prevendo a repetibilidade do método, para o ensaio de esterificação com o (*S*)-MPA, adotou-se o protocolo descrito por Steglich.<sup>108</sup> Neste ensaio, fez-se reagir o álcool **2.4** com (*S*)-MPA na presença de DCC (dicio-hexilcarbodi-imida) e quantidades catalíticas de DMAP, durante 4 horas. A sucessão de eventos reacionais ocorridos nesta esterificação está ilustrada e explicada no esquema 80.



Esquema 80: Representação da esterificação de Steglich

A presença de DMAP favorece a conversão do ácido no respetivo anião, no caso, (*S*)-metoxifenilaceto, que reage com DCC, formando uma diciclo-hexilureia *O*-acilada.

Por outro lado, a DMAP também promove a formação do alcóxido derivado de **2.4**, que ataca prontamente o intermediário formado anteriormente. Os éteres são formados juntamente com DCU (dicio-hexilureia) como produto secundário.

Desta forma, e após purificação por CC, foi possível igualmente ao descrito anteriormente, a separação de dois diastereoisómeros com

rendimentos, ligeiramente superiores 32% (fração A) e 38% (fração B). De referir que os rendimentos só foram calculados após a segunda purificação em CC, quando se conseguiu eliminar toda a DCU da amostra.

Comparativamente, ambos os métodos ensaiados apresentaram resultados semelhantes, quer em termos de rendimentos, quer em termos de purificação. Entretanto, a rapidez com que a esterificação acontece na presença de DCC tornou esse o método de eleição quando foi necessário repetir a síntese.

A partir deste ponto, com os quatro compostos sintetizados, e caracterizados, foi necessário proceder uma análise mais aprofundada dos dados até aqui obtidos, com o objetivo de determinar as configurações absolutas dos produtos obtidos como dois pares de enantiómeros. (Figura 44)

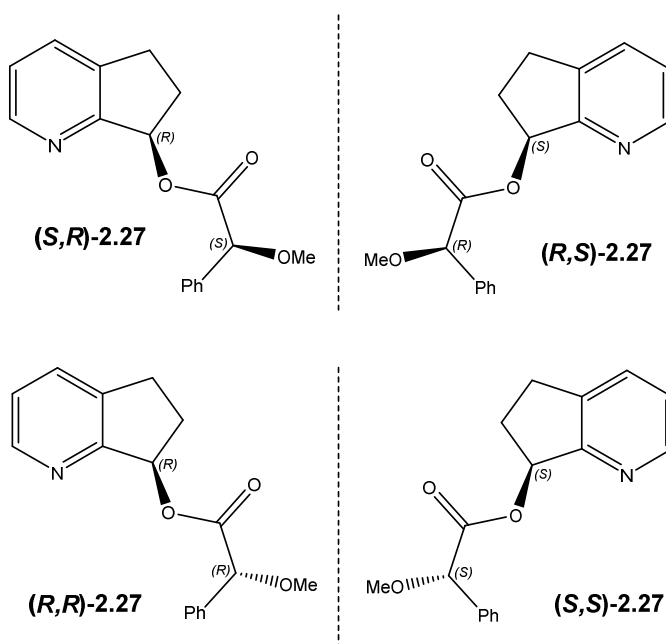


Figura 44: Ésteres sintetizados, derivados do álcool 2.4 e ácido metoxifenilacético.

E esta premissa foi confirmada a partir da análise do poder rotatório específico de cada um dos compostos. Os valores estão elencados na tabela 3.

<b>2.27 derivado</b>	<b>Fração</b>	<b><math>[\alpha]_D (c1, CHCl_3)</math></b>
(R)MPA	A	- 34,9
	B	+ 23,2
(S)MPA	A	+ 35,1
	B	-23,4

Tabela 3: Valores do poder rotatório específico de cada um dos ésteres (**2.27**) obtidos

Restava então, determinar a configuração absoluta de cada um dos compostos sintetizados e para isso, bastaria a determinação inequívoca da estrutura, a partir da análise por refração de Raios-X de um derivado de qualquer um dos ésteres sintetizados.

Aleatoriamente, decidiu-se por realizar estas análises com o derivado **2.27** obtido na fração A do processo de esterificação com o (*R*)-MPA. Procedeu-se a hidrólise do composto, sob as mesmas condições já ensaiadas neste trabalho. Assim, fez-se reagir a referida fração com excesso de KHO, durante 1 hora. Sendo possível isolar o derivado **(+)-2.4** com um rendimento de 90% após purificação. A medição do poder rotatório específico desta amostra revelou um desvio da luz polarizada na ordem dos + 65,1 ° (c1, CHCl<sub>3</sub>)

O álcool obtido, possivelmente enantiomericamente puro ou pelo menos enriquecido, foi utilizado na reação com cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo (2 eq.) na presença de Et<sub>3</sub>N e assim, obteve-se, após purificação por CC, o 3,5-dinitrobenzoato de 1-pirindan-7-ilo (**2.28**), na forma de um sólido branco amorfo. Esta amostra foi dissolvida em éter etílico e cuidadosamente filtrada, ao permitir a lenta evaporação do solvente, um sólido cristalino foi formado como agulhas concêntricas. A análise (difração de Raios-X) a esse material mostrou a existência de apenas uma unidade molecular repetida no cristal, o que permitiu aferir a pureza ótica da amostra (figura 45).

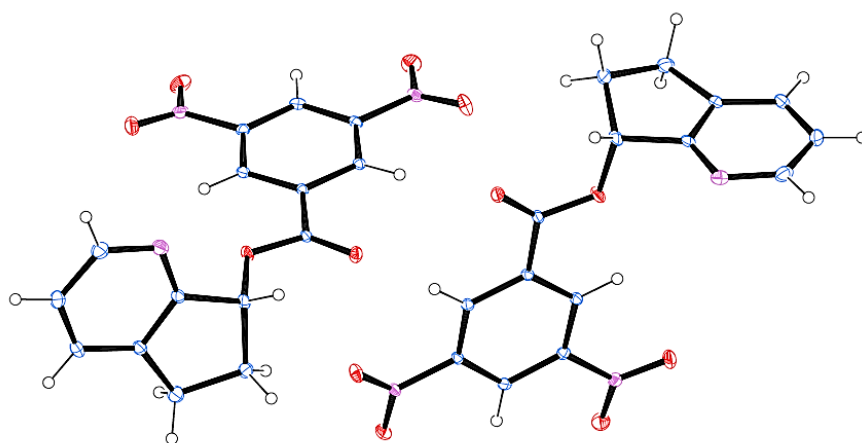


Figura 45: Representação ORTEP da unidade molecular no cristal do 3,5-dinitrobenzoato (**2.28**)

Uma vez conhecida a pureza ótica de **(+)-2.4**, seguiram-se as hidrólises alcalinas das restantes frações, para que, com a comparação dos valores obtidos nos ensaios de desvio da luz polarizada, fosse possível confirmar a existência das espécies **(+)-2.4** e **(-)-2.4** oticamente puras, ou por extrapolação, determinar a proporção entre elas, caso fossem misturas de enantiómeros. Os resultados obtidos foram condizentes com as expetativas, revelando que nos três ensaios realizados, os álcoois foram obtidos com um *ee* > 99%. Todos estes dados estão elencados na tabela 4, abaixo.

<b>2.27 derivado</b>	<b>Fração</b>	<b>1.4</b>	
		<b><math>\eta</math> (%)</b>	<b><math>[\alpha]_D</math> (c1, CHCl<sub>3</sub>)</b>
(R)MPA	A	90	+ 65,1
	B	93	- 65,3
(S)MPA	A	84	- 65,5
	B	87	+ 64,9

Tabela 4: Valores do poder rotatório específico de cada um dos álcoois (**2.4**) obtidos

A pureza enantiomérica demonstrada permitiu validar o método de separação dos diastereoisómeros sintetizados. Entretanto, não havendo outro

centro quiral conhecido na molécula, não foi possível, até aqui determinar a configuração do carbono C-7 através dos cristais de **(+)-2.28**.

Para tentar superar esta limitação, os cristais foram solubilizados em éter etílico e à solução foram adicionadas quantidades subestequiométricas de ácido (*S*)-mandélico, na esperança de, havendo a formação de um sal, houvesse o crescimento de cristais insolúveis em éter. Infelizmente, não houve precipitação da solução e após a evaporação do solvente, um sólido amorfo foi recuperado do sistema.

A solução encontrada para determinar a configuração absoluta dos estereocentros em **(+)-2.4** e **(-)-2.4**, passou por uma análise estrutural de seus precursores (**2.27**) através dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN. Da análise aos referidos espectros, nota-se uma alteração significativa no desvio químico dos sinais representativos dos prótons ligados ao C-5 e ao C-6, conforme elencado na tabela 5, abaixo.

<b>2.27 derivado</b>	<b>Fração</b>	<b><math>\delta</math> (ppm) H-6<math>_{anti}</math></b>	<b><math>\delta</math> (ppm) H-6<math>_{sin}</math></b>	<b><math>\delta</math> (ppm) H-5<math>_{anti}</math></b>	<b><math>\delta</math> (ppm) H-5<math>_{sin}</math></b>
(R)MPA	A	2.08	2.58	2.88	3.08*
	B	1.73	2.50	2.84*	
(S)MPA	A	2.08	2.58	2.88	3.08*
	B	1.73	2.50	2.84*	

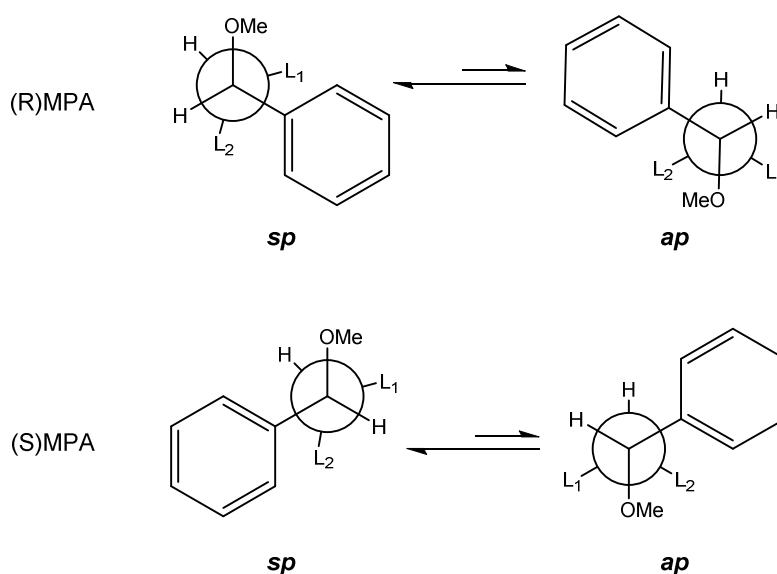
Tabela 5: Comparação dos desvios químicos dos sinais relativos aos prótons ligados a C-5 e C-6, nos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN dos compostos **2.27** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Quando comparados, os valores de  $\delta\text{H}$  para átomos de hidrogénio elencados, é possível verificar a migração destes sinais para campos mais altos no espectro, o que denota que os prótons analisados experimentam de maneira diferente o campo magnético quando comparados seus comportamentos entre os pares de diastereoisómeros (A-B) e, como era suposto, experimentam o mesmo campo magnético quando comparados seus comportamentos entre os pares de enantiómeros (A-A ou B-B). Uma vez que a rigidez do anel do 1-pirindano impede a existência de conformações diversas,



as atenções foram voltadas para as possíveis conformações do grupo metóxfenilacético presente nas moléculas como responsáveis pelo efeito de proteção experimentado pelos prótons em questão.

E, de facto, estudos relatam que, de acordo com cálculos semiempíricos, os éteres dos ácidos metóxfenilacéticos são constituídos por dois confórmeros principais de baixa energia independentemente da estrutura do álcool: **sp** (*sin*-periplanar) e **ap** (*anti*-periplanar). Estes são gerados pelas rotações em torno das ligações C $\alpha$ -C=O e C $\alpha$ -Ph, sendo o confórmero **sp** mais estável (esquema 81).<sup>109</sup> Ainda de acordo com este estudo, é possível determinar a configuração absoluta de álcoois quirais através da análise dos desvios químicos de prótons arbitrariamente selecionados na amostra.



Esquema 81: Representação dos confórmeros **sp** e **ap** nos éteres de (*R*)- e (*S*)-MPA, conforme descrito por Barreiros e David, 2005.

Baseado na figura acima, e sendo os confórmeros **sp** os mais estáveis entre os assinalados, podemos notar que para um mesmo enantiómero o grupo L1 no éster do (*R*)-MPA está na zona de proteção, efeito anisotrópico, do anel aromático e no éster do (*S*)-MPA, o grupo L2 recebe o mesmo efeito.

Para tentar perceber se o mesmo efeito era o responsável pelo deslocamento químico dos sinais nos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN dos derivados

**2.27**, foram realizados estudos de minimização energética para os quatro ésteres sintetizados.

Para encontrar a conformação mais estável, na fase gasosa, foi variado o ângulo diedro O=C-O-C de  $-180^\circ$  a  $180^\circ$  fazendo um incremento de  $30^\circ$ . Cada ponto da superfície de energia potencial é obtido fixando o ângulo diedro O=C-O-C e otimizando os restantes parâmetros geométricos.<sup>110</sup> A conformação mais estável encontrada foi otimizada sem qualquer restrição usando a teoria de funcionais de densidade (*density functional theory*, DFT) com o funcional híbrido B3LYP<sup>111</sup> e a base de funções 6-31G(d).<sup>112</sup> Para os dois ésteres derivados do (*R*)-MPA, as conformações mais estáveis estão representadas na figura 46. A representação (*R,R*) e (*R,S*) foi arbitrariamente escolhida, baseada no nome oficial (IUPAC) dos compostos. Assim, a primeira designação refere-se ao centro quiral do grupo metóxfenilacético e a segunda, ao centro quiral do anel pentacíclico.

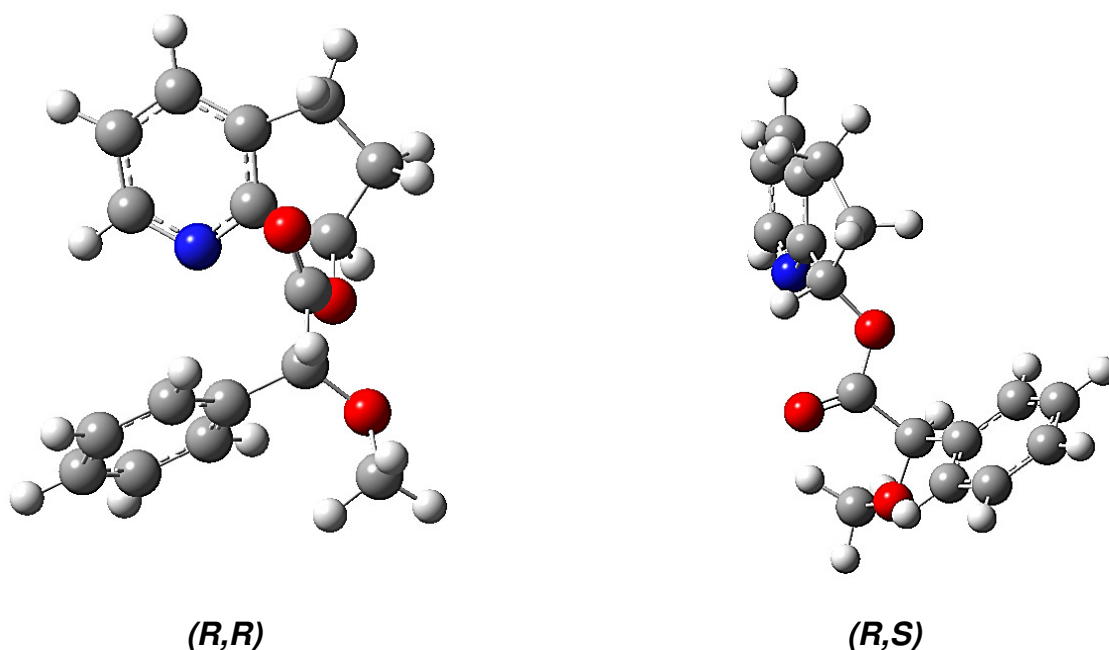


Figura 46: Conformações mais estáveis encontrada para os confórmeros (*R,R*) e (*R,S*) ao nível B3LYP/6-31G(d)

Para os ésteres derivados do (*S*)-MPA, representam-se as conformações mais estáveis na figura 47. De acordo com a mesma representação dos estereocentros.

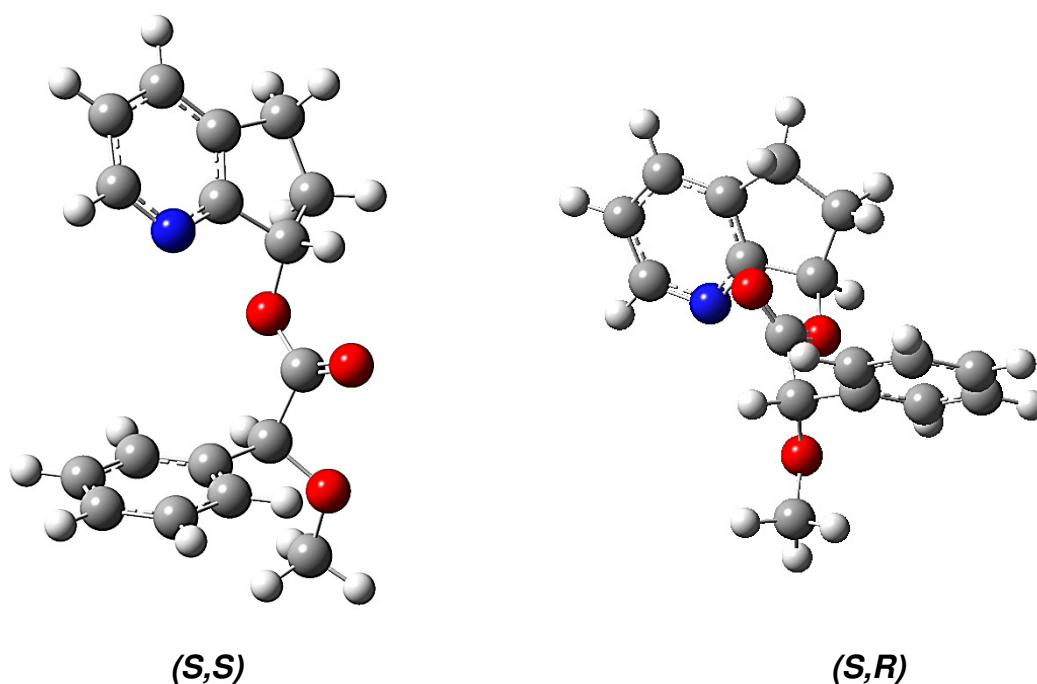


Figura 47: Conformações mais estáveis encontrada para os confórmeros (S,S) e (S,R) ao nível B3LYP/6-31G(d)

Nas representações ilustradas nas figuras 46 e 47 é possível ver com clareza a disposição do grupo fenilo e atribuir a este constituinte a responsabilidade pelo efeito de proteção anisotrópico, experimentado pelos prótons ligados ao C-6 e, por consequência disso, estendido aos prótons ligados os C-5.

Sendo assim, com base nos dados até aqui descritos, é possível, aferir sem maiores dúvidas a configuração absoluta do estereocentro C-7 nos derivados **2.27**. (Tabela 6)

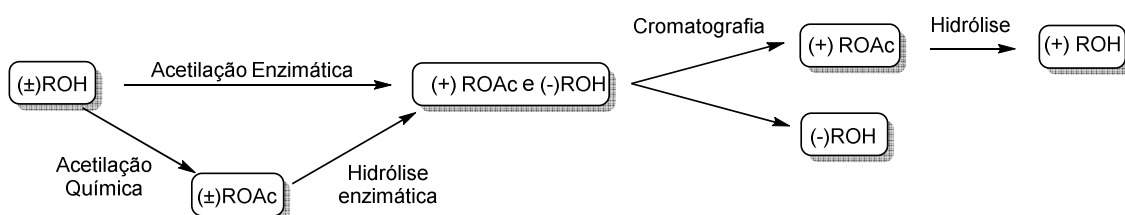
<b>Ésteres 2.27</b>				<b>Álcoois 2.4</b>	
	<b>Isómero</b>	<b>Configuração C-7</b>	<b><math>[\alpha]_D</math> (c1,CHCl<sub>3</sub>)</b>	<b>Configuração C-7</b>	<b><math>[\alpha]_D</math> (c1,CHCl<sub>3</sub>)</b>
(R)MPA	A	R	- 34,9	R	+ 65,1
	B	S	+ 23,2	S	- 65,3
(S)MPA	A	S	+ 35,1	S	- 65,5
	B	R	-23,4	R	+ 64,9

Tabela 6: Resumo dos dados acerca das configurações absolutas dos ésteres **2.27** e correspondentes álcoois **2.4**.

### 2.6.4. Resolução Enzimática do Álcool [(±)-2.4]

Não obstante aos resultados obtidos na resolução do racemato **(±)-2.4** através de seus ésteres derivados do MPA e atendendo ao previsto nos planos e trabalho, ensaiou-se outra via para a resolução do racemato referido. Esse novo ensaio passa por promover a diferenciação estrutural de apenas um dos enantiômeros, **(+)-2.4** ou **(-)-2.4**, com o auxílio de uma reação catalisada por uma enzima.

As enzimas catalisam reações químicas em sistemas vivos, o que significa que atuam com eficácia em meio aquoso e geralmente a pH neutro. Além disso, normalmente mostram elevada enantiosseletividade relativamente ao substrato, o que as torna excelentes catalisadores em reações. Entretanto, a alta enantiosseletividade demonstrada pelas enzimas, contrasta com a especificidade, ou seja, uma enzima pode apresentar excelentes resultados quando aplicada a um substrato, promovendo por exemplo, a resolução de um ou de ambos os enantiômeros com ee > 99% e ser total ou parcialmente ineficiente quando da reprodução do método com outros compostos. Isto tendo em conta os dois métodos de atuação, conforme o exemplo ilustrado no esquema 82.



Esquema 82: Representação de uma resolução cinética enzimática.

Muitos estudos realizados apontam a lipase produzida pela *C. antarctica*, comercialmente disponível (Novozym® 435) como promotora de acilações seletivas em sistemas formados por álcoois bicíclicos.<sup>113</sup> Em um caso em particular, em nosso grupo de investigação,<sup>114</sup> tendo o acetato de vinilo como agente acilante, foi possível promover com elevada eficiência a acilação do

enantiómero (+)-*endo*-benzonorbomenol no seu derivado acetilado com ee > 99%, em detrimento ao (-)-*endo*-benzonorbomenol.<sup>114</sup>

Neste sentido, o sistema racémico ( $\pm$ )-**2.4** foi submetido ao mesmo método, com o intuito de se verificar a eficácia do uso da mesma enzima neste substrato.

A metodologia consistiu em promover a derivatização de um dos enantiómeros somente, obtendo assim amostras de **2.3** e **2.4**, enantiomericamente enriquecidos através da transesterificação enzimática entre o álcool racémico, ( $\pm$ )-**2.4** e o acetato de vinilo. E para atingir esse objetivo, colocou-se a enzima em contacto com o álcool ( $\pm$ )-**2.4** e o acetato de vinilo, usando benzeno como solvente. O sistema permaneceu a temperatura ambiente e isolado do meio sob atmosfera inerte. O controlo periódico da reação (TLC) permitiu observar a formação de uma nova substância e, ao fim de 24 horas recolheu-se uma alíquota da solução que foi analisada por <sup>1</sup>H-RMN, após o tratamento que envolveu remoção da enzima por filtração e completa remoção dos solventes. Uma nova análise foi feita ao sistema, da mesma maneira, após 48 h.

O espectro de <sup>1</sup>H-RMN traçado após 24 horas, reproduzido na figura 48, mostra a presença das duas substâncias esperadas (**2.3** e **2.4**) na proporção 48:52, indicando um ligeiro excesso de **2.4** frente ao composto **2.3**. Uma nova análise foi realizada a uma alíquota do meio reacional, após 48 horas, e demonstrou igualmente a presença dos dois compostos citados, na mesma proporção, permitindo concluir que em 24 horas a derivatização deste substrato com Novozym® 435 é concluída.

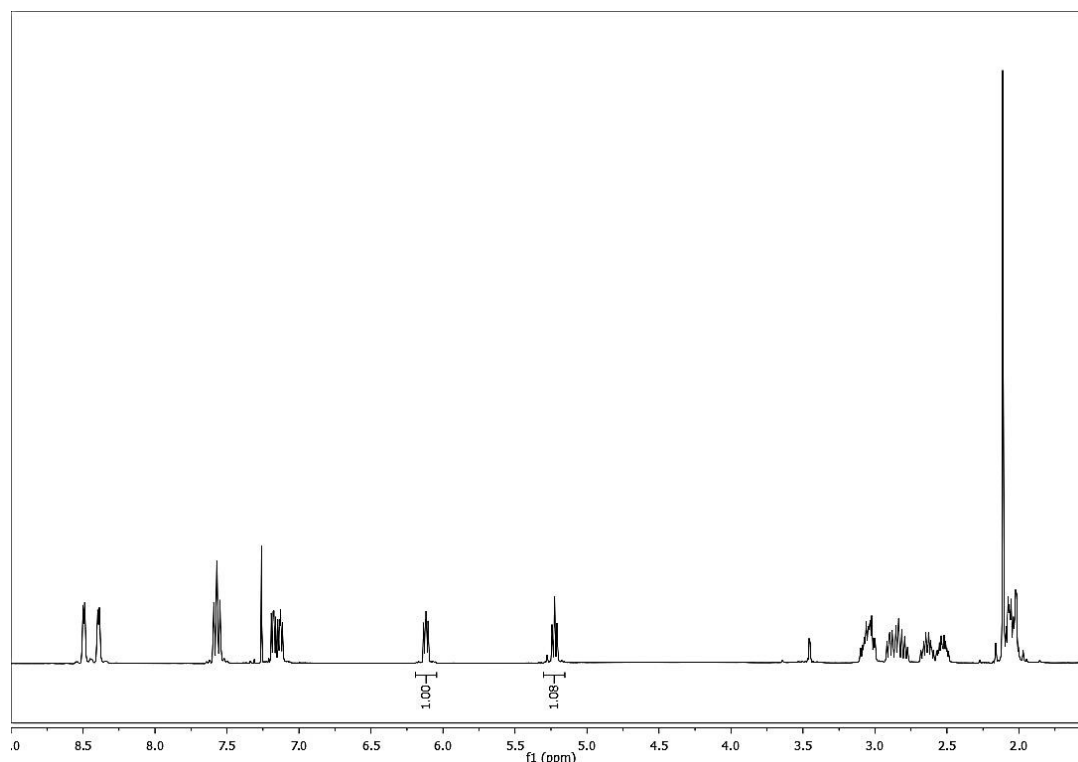


Figura 48: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN da mistura reacional, após 24 h, relativo à acetilação enzimática do álcool (**±**)-**2.4**. (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

Finalmente, todo o sistema, foi cuidadosamente filtrado, o excesso de solvente foi removido e a mistura, resolvida por CC. Eluindo-se com AcOEt, a primeira fração recolhida, referente ao derivado **2.3** foi submetida a hidrólise alcalina, nos mesmos moldes ensaiados neste trabalho, fornecendo o derivado (**A**)-**2.4**. A segunda fração, forneceu o derivado (**B**)-**2.4**.

A pureza enantiomérica dos compostos obtidos foi determinada a partir dos valores do poder rotatório específico das amostras, a saber, (**A**)-**2.4** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>=+64,9 e (**B**)-**2.4**, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>= - 46,9 e por comparação com o valor do poder rotatório específico do álcool enantiomericamente puro (**+**)-**2.4** ([ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 65.1) obtido pelo método de resolução química via esterificação com MPA (seção 2.4.3).

Os dados acima elencados permitem concluir que, o álcool (**A**)-**2.4**, obtido a partir da hidrólise de **2.3**, foi isolado com um ee = 99.7%, isto é, trata-se do composto (**R**)-**2.4** oticamente puro, e o álcool (**B**)-**2.4** foi isolado com um ee = 72.0% (86% de (**S**)-**2.4** e 14% de (**R**)-**2.4**).

Dos dois métodos ensaiados, para a resolução do racemato (**±**)-**2.4**, é possível concluir que a resolução química, através da derivatização com (*R*) ou (*S*)-MPA apresentou-se mais vantajosa no que diz respeito à pureza ótica final dos derivados **2.4** obtidos, pois ambos os derivados são obtidos com ee > 99% após dois passos reacionais. Entretanto, o uso da enzima apresentou-se como um método alternativo de mais fácil execução. Tendo em conta que a acilação mediada pela enzima é mais “limpa” e, consequentemente, de mais fácil purificação, devido à inexistência de produtos secundários (DCU, ou ainda DEAD-H<sub>2</sub> ou TPPO – dependendo do método de esterificação) e aos diferentes comportamentos dos compostos na eluição cromatográfica. Ainda assim, o álcool residual (**B**)-**2.4**, obtido com elevado ee, pode ser reciclado, ou seja, ser novamente tratado com acetato de vinilo na presença da enzima, garantindo a completa resolução, ou ainda enriquecer o racemato não resolvido, a fim de garantir melhores resultados. Assim, atendendo à demanda de síntese de (+)-**2.4** e (-)-**2.4** com excelentes excessos enantioméricos, ambos os métodos poderão ser utilizados, sendo que a escolha do método recairá sobre a comodidade e o acesso aos reagentes necessários para atingir tal objetivo.

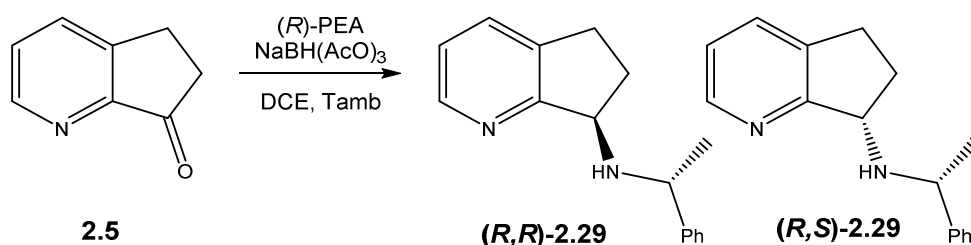
#### 2.6.5. Síntese das aminas EP

Aminas quirais, são intermediários sintéticos de grande interesse para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos e estão presentes também em diferentes fármacos já comercializados. O interesse maior, refletido neste trabalho, recai não somente sobre as propriedades terapêuticas elevadas apresentadas pelo enantiómero *R* da rasagilina como também os efeitos neuroprotetores apresentados pelo seu metabolito, (1*R*)-aminoindano e que são extensíveis ao enantiómero deste.<sup>115</sup>

Como relatado na secção 2.4.2, a síntese das 1-pirindan-7-ilaminas (**2.16**) na forma racémica não foi conseguida, facto que não desmotivou o emprego de técnicas de resolução com o objetivo de obter os mesmos derivados na sua forma enantiomericamente pura.

Ensaio encontrados na literatura relatam reações de aminação redutiva seletiva, partindo de substrato pró-quirais através de reações com aminas primárias aquirais.<sup>116</sup> Entretanto, nesses estudos, a seletividade dos eventos reacionais é induzida pelo uso de catalisadores quirais específicos, ou de agentes de redução quirais, geralmente muito dispendiosos ou, nos casos em que a síntese é possível, requerem excessivos passos reacionais.

Tendo em conta os conhecimentos adquiridos na resolução química do racemato ( $\pm$ )-**2.4** e a fim de evitar numerosos ensaios envolvendo catalisadores diversos e/ou agentes redutores mais dispendiosos, pensou-se que a aminação redutiva entre a cetona **2.5** e uma amina quiral, como agente de resolução, seria uma boa abordagem na obtenção de um par de diastereoisômeros, sendo possível a separação cromatográfica destes. E assim, procedeu-se a reação entre **2.5** e a (*R*)-PEA, na presença de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , seguindo as mesmas diretrizes ensaiadas previamente, no que tange o tempo, a temperatura e o tratamento. (Esquema 83)



Esquema 83: Representação da aminação redutiva assimétrica.

A análise feita ao crude (TLC) demonstrou a formação de três compostos com  $R_f$  muito próximos (0,28, 0,22 e 0,16 –  $\text{AcOEt}$ ). A análise de  $^1\text{H}$ -RMN sobre este material revelou, a presença das aminas esperadas e do álcool **2.4** em proporção 3:1, aproximadamente, o que denota claramente que ocorreu a redução de **2.5** antes que se formasse a imina. A mesma análise revela que houve uma distinção evidente na extensão da formação dos diastereoisômeros [ $(R,R)/(R,S)$  – 86:14 –  $ed = 72\%$ ], ou seja, o crude analisado continha 65% e 11% das aminas desejadas e 24% do álcool **2.4**. (Figura 49)



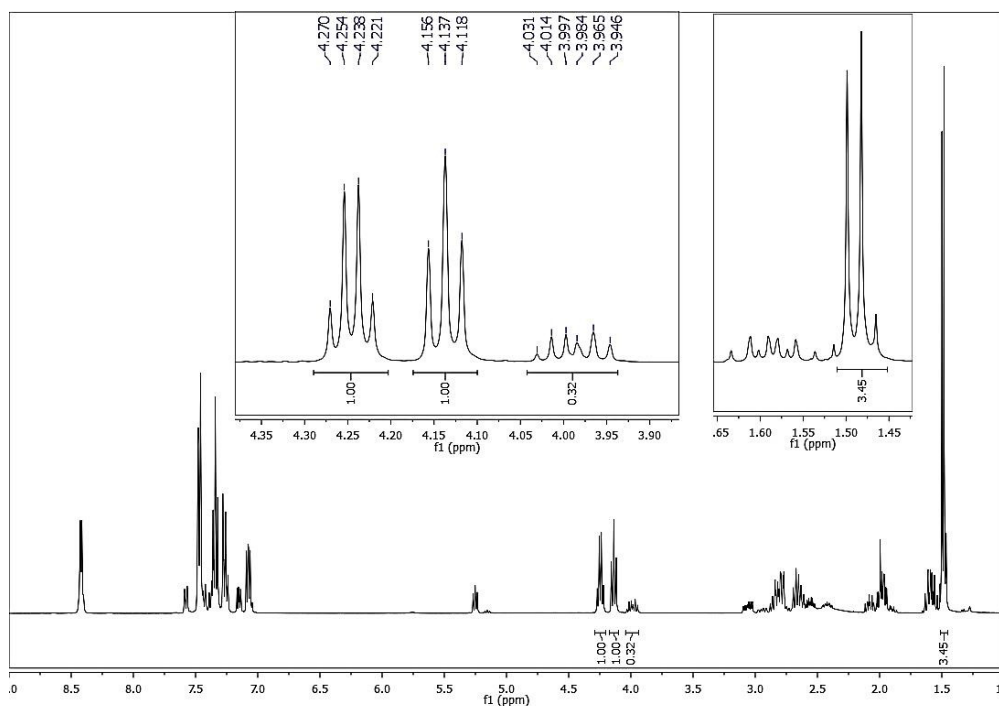


Figura 49: Espectro  $^1\text{H}$ -RMN do crude da aminação redutiva entre a cetona **2.5** e (*R*)-PEA ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

Repetiu-se o ensaio fazendo-se reagir a cetona **2.5** com a (*S*)-PEA, e os resultados foram de todo semelhantes. (Figura 50)

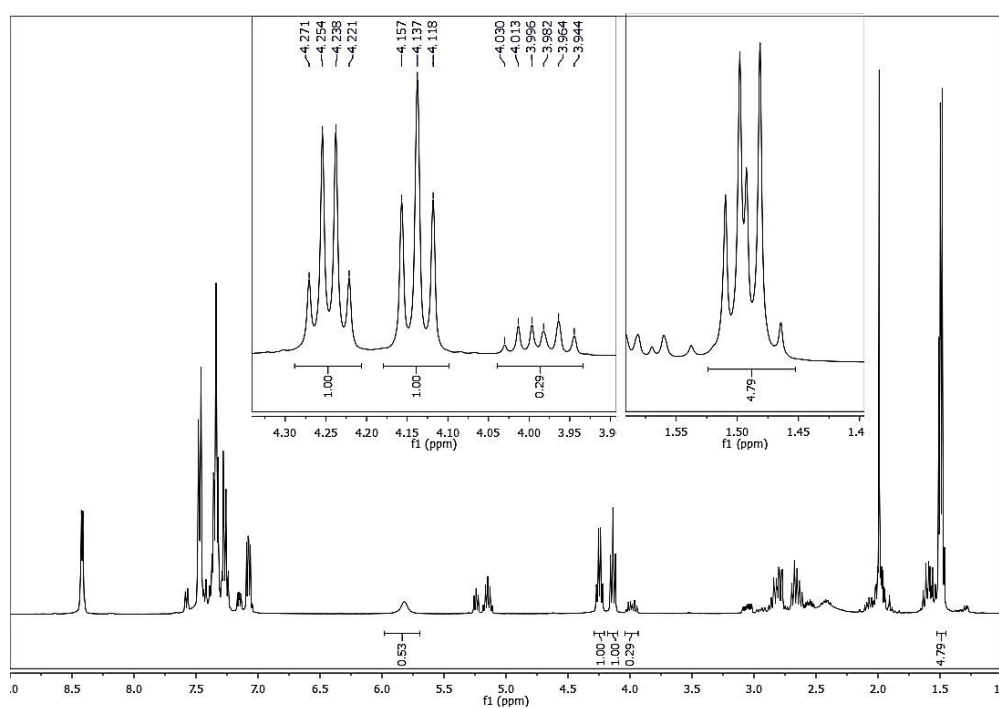


Figura 50: Espectro  $^1\text{H}$ -RMN do crude da aminação redutiva entre a cetona **2.5** e (*S*)-PEA ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

Do espectro, obtido da análise ao crude da aminação reductiva entre a cetona **2.5** e a (*S*)-PEA (figura 49), nos mesmos moldes ensaiados, é possível aferir a formação de três compostos em proporção 60:9:31 – duas aminas [(*S,S*)/(*S,R*) – 87:13 – *ed* = 74%], e o álcool **2.4**, respectivamente.

Visando aumentar o rendimento da reação, resolveu-se alargar o tempo dedicado à formação das iminas intermediárias. Dessa forma, os ensaios foram repetidos, e a adição do agente redutor só foi efetuada passadas 24 horas do início da reação, garantindo também um período de tempo alargado para a ocorrência da redução (cerca de 40 horas). As análises de  $^1\text{H}$ -RMN realizadas ao crude reacional, nestes últimos ensaios, demonstraram uma maior extensão reacional, refletida na menor quantidade do álcool **2.4** encontrado no sistema.

Para o ensaio com a (*R*)-PEA (A - na figura 51), foi possível determinar a presença das aminas **2.29** e do álcool **2.4**, em proporção 83:17, e mais uma vez foi notória a formação de uma amina maioritária.

Para o ensaio com a (*S*)-PEA (B - na figura 51), foi possível determinar a presença das aminas **2.29** e do álcool **2.4**, em proporção 86:14, e também houve a formação de uma amina maioritária.

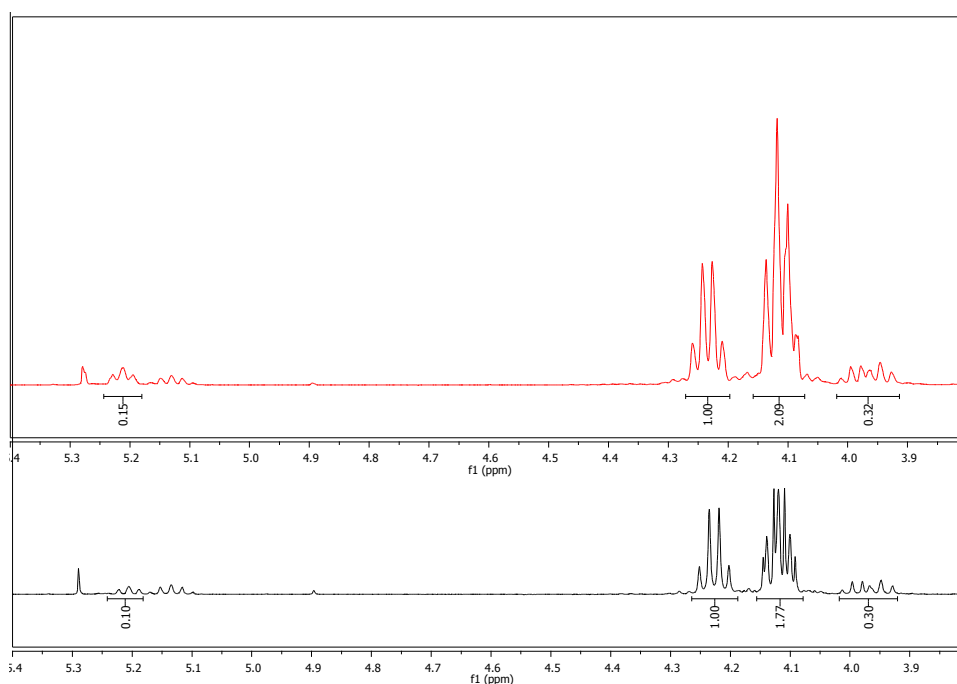


Figura 51: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN dos novos ensaios de aminação reductiva entre a cetona **2.5** e (*R*)-PEA (a vermelho) e (*S*)-PEA (a preto). ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

As tentativas de separação cromatográfica revelaram-se dificultosas, facto atribuído à proximidade dos fatores de retenção e também devido ao “arrastamento” apresentado por cada uma das frações. Foram feitas tentativas de eluição com AcOEt, acetona ou ainda uma mistura de DCM/MeOH (9:1) alterando-se inclusive a proporção entre a massa do crude e a massa de sílica, e em todas elas, os resultados foram semelhantes. As primeiras alíquotas recolhidas da eluição são constituídas por duas frações, indicando que a princípio ambas as aminas sintetizadas são eluídas juntamente. No entanto, é possível reunir com sucesso, as alíquotas finais referentes ao segundo composto a eluir – amina maioritária ( $R_f = 0,22$  – AcOEt), posteriormente, ocorre a eluição do álcool remanescente **2.4**, conforme ilustração abaixo (figura 52).

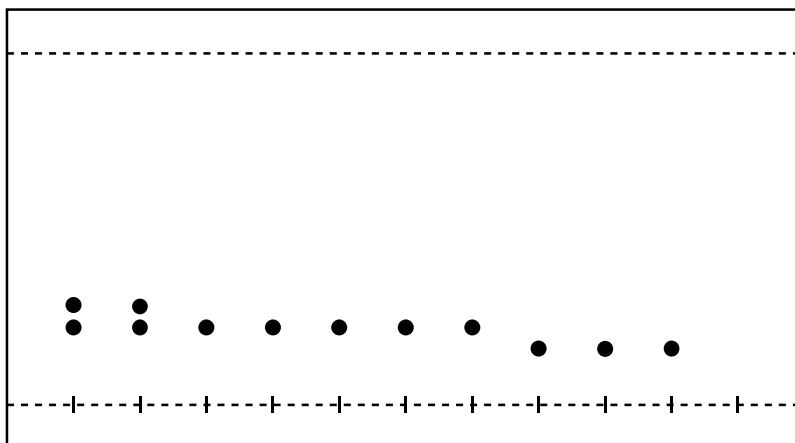


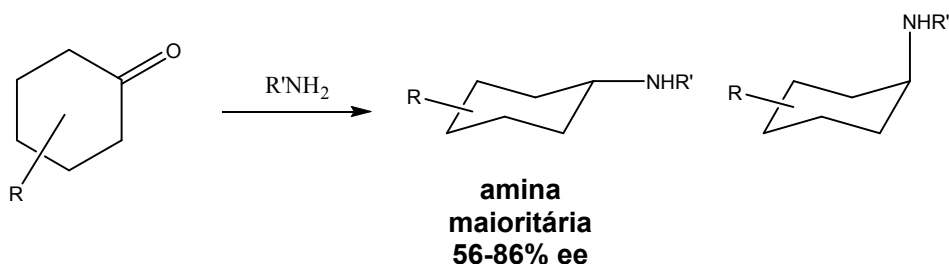
Figura 52: Representação da eluição, em TLC, correspondente às purificações por CC das aminas **2.29**.

Tendo em conta os dados até aqui apresentados, uma vez que, com o uso da (*R*)-PEA, os dados espectroscópicos apontam uma obtenção de 86% da amina maioritária, e esta é isolada com uma extensão de 70% após CC, ou seja (60% de recuperação), pode-se relativizar as dificuldades encontradas na purificação. Em atenção à demanda de **(+)-2.29** e **(-)-2.29**, com excelentes ee, pode-se fazer reagir a cetona **2.5** com (*R*)-PEA e (*S*)-PEA, através de aminação redutiva, respetivamente, isolando-se os derivados maioritários em cada um dos casos.

Assim, as aminas **(+)-2.29** e **(-)-2.29** foram sintetizadas e isoladas (ee > 99%) com rendimentos na ordem dos 60% e 63%, respetivamente.

Restava, entretanto, saber qual dos isómeros havia sido formado em maior proporção.

Neste contexto, Cabral e colaboradores<sup>117</sup> descrevem a obtenção de aminas quirais, com elevada seletividade (ee de 56 a 86%), a partir de ciclohexanonas e aminas aquirais, recorrendo aos mesmos agentes redutores vulgarmente utilizados neste tipo de procedimento. Neste caso, a seletividade demonstrada deve-se à formação preferencial da amina equatorial em detrimento da amina axial (esquema 84). Demonstrando assim, a importância associada às conformações do substrato na obtenção de aminas quirais.

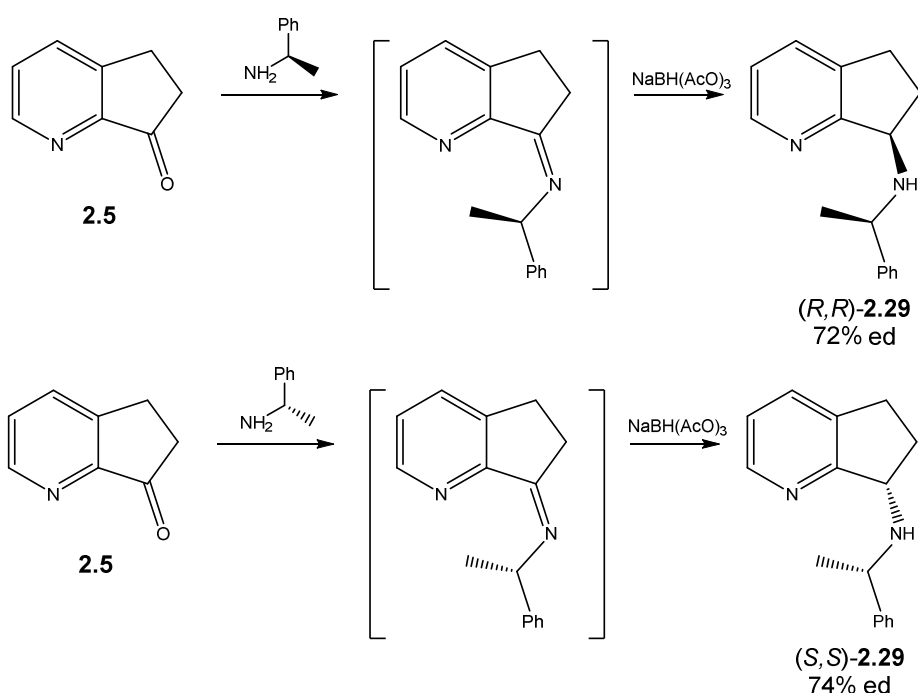


Esquema 84: Representação das aminações redutivas assimétricas descritas por Cabral et alli. (Adaptado de Cabral, 2007)

Dada a rigidez e o tamanho do anel alifático presente na estrutura do 1-pirindano, era de se esperar que os resultados descritos por Cabral não fornecessem explicações plausíveis para o experimentado nesta aminação redutiva, mas esses resultados abriram espaço para explorar o papel do intermediário sintético e sua conformação, de tal forma apropriada, que permitiu obtenção maioritária de uma das aminas quirais (**2.29**).

Gutman e colaboradores,<sup>118</sup> na tentativa de sintetizar o metabolito da Rasagilina, descrevem a existência de dois conformémeros da (*R*)-feniletilimina de indan-1-ilo, e apontam a imina em conformação *anti* como a mais estável, em detrimento à conformação *sin*.

Prevendo uma maior predominância de um dos confórmeros da (*R*)- e da (*S*)-feniletilimina de 1-pirindan-7-ilo (esquema 82) ou ainda, a existência de um único confórmero formado cuja estereoquímica favorecesse a redução seletiva, procederam-se ensaios de minimização energética para estes intermediários sintéticos, que não foram isolados neste trabalho dada a tendência de rápida degradação das iminas.



Esquema 85: Diastereosseletividade na redução das iminas intermediárias.

Para encontrar a conformação mais estável na fase gasosa foram variados os seguintes ângulos diedros das moléculas: H-C-N-C e C<sub>ipso</sub>-C-N.<sup>110</sup> A conformação mais estável encontrada, para ambas as iminas, foi otimizada sem qualquer restrição usando a teoria de funcionais de densidade (*density functional theory*, DFT) com o funcional híbrido B3LYP<sup>111</sup> e a base de funções 6-31G(d).<sup>112</sup>

Foi também tido em conta o efeito do solvente, usando o método PCM (Polarizable Continuum Model) desenvolvido por Tomasi e colaboradores.<sup>119</sup> Sendo que, não há diferenças significativas entre as geometrias otimizadas no solvente e na fase gasosa.

As estruturas das iminas intermediárias estão representadas nas figuras 53 e 54.

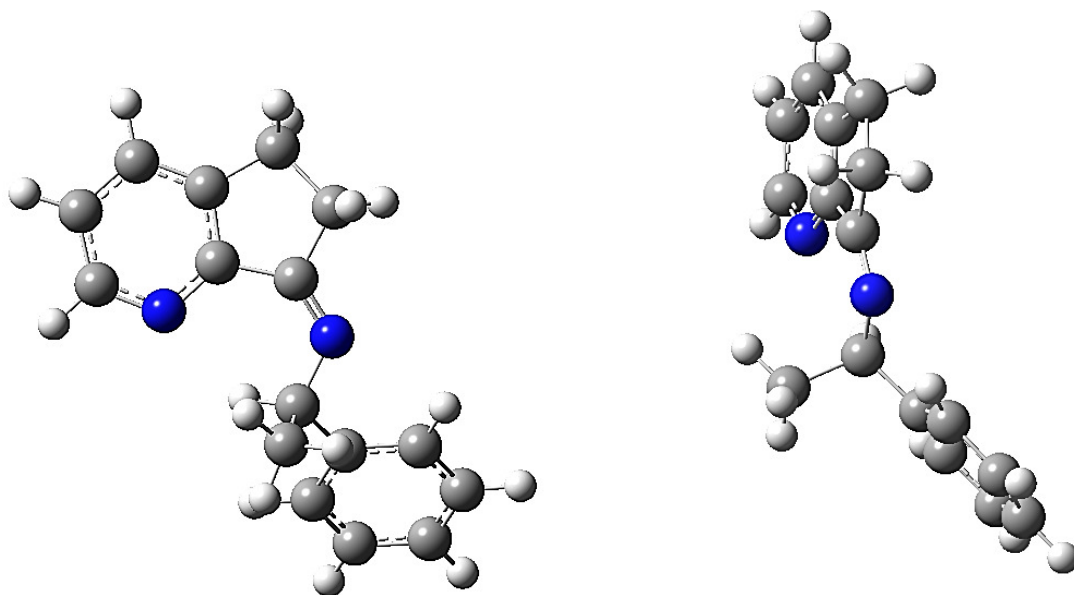


Figura 53: Conformação mais estável para a (*R*)-feniletilimina

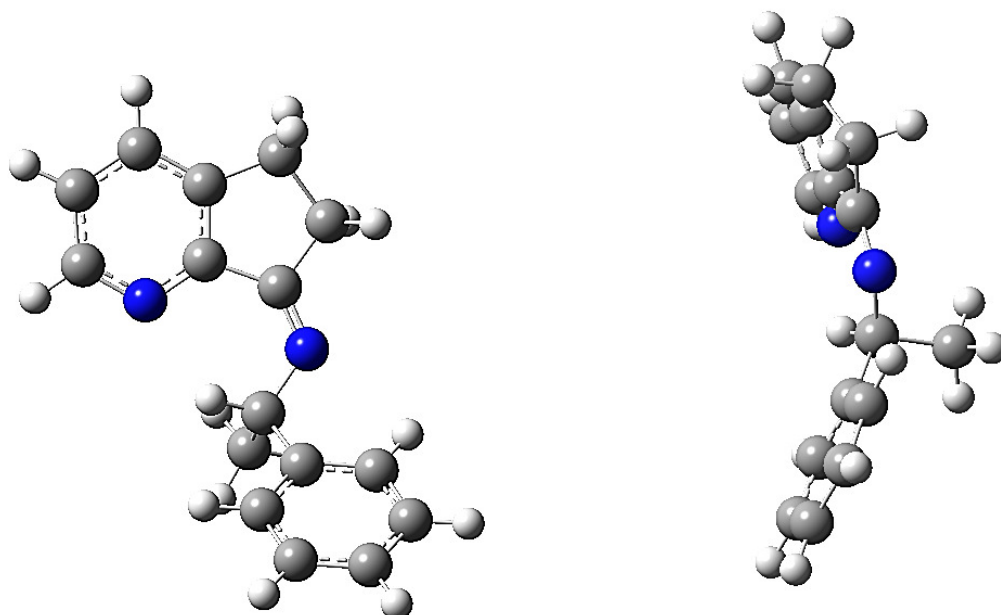


Figura 54: Conformação mais estável para a (*S*)-feniletilimina

Os dados até aqui disponíveis, e contando com a formação das iminas preferencialmente nas conformações indicadas, sugerem que há um maior impedimento estereoquímico para a aproximação do agente redutor,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  – bastante volumoso, por parte do grupo metilo. Sendo assim, no caso da (*R*)-feniletilimina a redução dar-se-á preferencialmente pela face *si* gerando no novo estereocentro de configuração *R* em C-7. Em contrapartida, para a (*S*)-feniletilimina, a redução dar-se-á pela face menos impedida, *re*, preferencialmente, gerando o novo estereocentro em configuração *S* (C-7).

#### 2.6.6. Síntese dos Propargiléteres Enantiomericamente Puros

Por fim, contando com os derivados **(+)-2.4** e **(-)-2.4** enantiomericamente puros, e aplicando a mesma metodologia já ensaiada, buscou-se produzir derivados oticamente puros restritamente semelhantes à Rasagilina, ou seja, com o grupo propargilo como substituinte nas moléculas.

Os derivados, **(+)-2.6** e **(-)-2.6** foram sintetizados com sucesso, com recurso à mesma metodologia empregue anteriormente na síntese de **(±)-2.6**, com rendimentos de 71 e 57 %, respetivamente.





## 2.7. Conclusões e Perspetivas Futuras

Tendo em conta o crescente aumento dos casos reportados de demência associada à DP e à DA, na parcela populacional de mais idade e a nível global, a descoberta de alternativas terapêuticas que visam melhorar ou complementar as já existentes constitui uma prioridade no campo da síntese de substâncias bioativas. Neste contexto, o uso de fármacos enantiomericamente puros demonstrou-se valioso e, no caso da **rasagilina**, essencial para a efetividade do tratamento.

Atendendo aos objetivos propostos na secção 2.3, conclui-se que:

- Foi possível aplicar uma metodologia sintética para a correta funcionalização da 2,3-ciclopentenopiridina, comercial, que permitiu a obtenção de três compostos precursores, o acetato **2.3**, o álcool **2.4** e a cetona **2.5**, essenciais para a realização dos trabalhos descritos neste capítulo. Sendo possível, também, ensaiar vias alternativas para essa funcionalização, o que permitiu a otimização do método para o substrato ensaiado.

Dessa forma, o derivado **2.3** foi obtido, via rearranjo de Boekelheide, com rendimentos superiores aos 86%. E, a partir deste, foi possível obter os correspondentes pirindenos **2.8**, como uma mistura de isómeros com rendimentos sempre superiores a 83%.

Dos resultados obtidos, é possível afirmar que a síntese do álcool **2.4** tem melhores resultados se for efetuada via hidrólise alcalina (rendimento de 90%) em detrimento da via de redução com LAH (rendimento de 14%).

De igual modo, a síntese da cetona **2.5** é mais eficaz com recurso à oxidação pelo protocolo de Swern (95%), em detrimento aos outros métodos de oxidação ensaiados, oxidação com PCC (8%) e oxidação com IBX (30%).

- A partir de **2.4**, foi possível a síntese com elevados rendimentos, de novos compostos, estruturalmente relacionados com a **rasagilina** ou com o **ladostigilo**, o propargiléter **2.6**, o isobutiléter **2.12**, e dos carbamatos **2.13** e

**2.14.** Todos estes derivados foram sintetizados segunda a mesma metodologia, e foram obtidos com os seguintes rendimentos: **2.6** (50%), **2.12** (10%), **2.13** (56%) e **2.14** (48%)

- A síntese do composto **2.7** (derivado da propargilamina) foi conseguida através de três métodos distintos, o que permitiu a comparação dos mesmos e posterior eleição para os ensaios de obtenção das demais aminas sintetizadas.

Assim, a partir de **2.4**, via sulfonação com cloreto de mesilo seguida de substituição com propargilamina, obteve-se **2.7** com 14% de rendimento. Também a partir de **2.4**, com recurso ao protocolo de Mitsunobu, obteve-se a amina **2.7** com rendimento de 38% e finalmente, a partir da cetona **2.5**, via aminação redutiva com propargilamina, foi possível obter **2.7** com 81% de rendimento e a partir deste composto, sintetizou-se a bis-propargilamina **2.8** com rendimento de 55%.

- De posse dos resultados obtidos nos ensaios de obtenção de **2.7**, a partir de **2.5**, foi possível a síntese com elevados rendimentos, de novos compostos, igualmente isósteros dos compostos acima citados, são eles os derivados da ciclopropilamina **2.9**, da isopropilamina **2.10** e da propilamina **2.11**. Todos estes, sintetizados com recurso à aminações redutivas, foram obtidos com elevados rendimentos: 60% para **2.9**, 68% para **2.10** e 79% para **2.11**.

- Neste trabalho, estão relatados pela primeira vez os métodos de resolução, química (via esterificação com ácido metóxfenilacético ou aminação redutiva assimétrica) e cinética enzimática (por acetilação na presença da lipase Novozym®-435), para o substrato do 1-pirindano, visando a obtenção de derivados enantiomericamente puros e a partir deles, sintetizar isósteros estruturais com elevados excessos enantioméricos.

A síntese dos ésteres **2.27**, a partir do álcool **2.4**, foi conseguida com recurso a duas técnicas diferentes (segundo os protocolos de Mitsunobu e,

alternativamente, o de Steglich) e os rendimentos, neste caso foram semelhantes. O éster **(R,R)-2.27** foi sintetizado com um rendimento de 35% e o éster **(R,S)-2.27**, com um rendimento de 31%. Já os ésteres **(S,S)-2.27** e **(S,R)-2.27** foram isolados com rendimentos de 32% e 38%, respetivamente. A partir destes, a hidrólise alcalina forneceu os álcoois **2.4** enantiomericamente puros, ee > 99%, com rendimentos médio de 90%.

O tratamento do racemato **2.4** com acetato de vinilo na presença da lipase Novozym® 435, forneceu o derivado acetilado **(R)-2.3** com elevado excesso enantiomérico (> 99%) e, a partir desde, via hidrólise alcalina, o álcool **(R)-2.4** foi obtido com rendimento de 85% e ee > 99%. Deste ensaio, o álcool **2.4** remanescente foi recuperado (46%), enantiomericamente enriquecido, como uma mistura de **(S)-2.4** e **(R)-2.4** (ed = 72%).

A partir da cetona **2.5** foi possível realizar reações de aminação redutiva assimétrica utilizando a *(R)*-PEA e a *(S)*-PEA na presença de NaBH(OAc)<sub>3</sub> com excelentes resultados. A amina **(R,R)-2.29** foi sintetizada com um ed = 72% e foi isolada, por CC, com um rendimento de 60% (ee > 99%), todas as tentativas de isolar a amina **(R,S)-2.29**, falharam. A amina **(S,S)-2.29** foi sintetizada com um ed = 74% e também foi isolada por CC com um rendimento de 63% (ee > 99%), igualmente, as tentativas de isolar a amina **(S,R)-2.29**, falharam. Estas aminas enantiomericamente puras servirão como precursores para a síntese de derivados do 7-amino-1-pirindano (**2.16**) isósteros do aminoindano oticamente puros.

- Todos os compostos foram analisados com recurso a técnicas espectroscópicas e espectrométricas (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN, e ESI-MS) e, em alguns casos, também a análise do poder rotatório específico, de forma a permitir a correta caracterização e atribuição das configurações absolutas, no caso de enantiómeros.

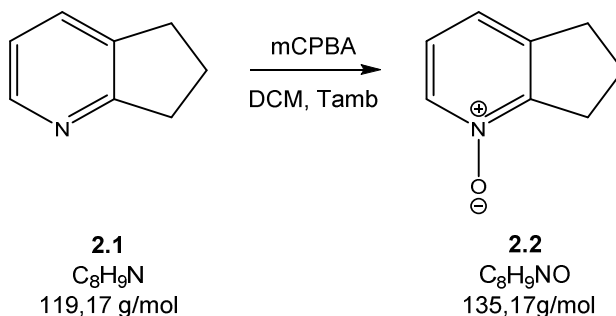
Com a conclusão deste trabalho, todos os compostos obtidos serão submetidos a ensaios de avaliação biológica visando determinar as

capacidades inibitórias da ação das duas isoformas da monoamino-oxidase (MAO-A e MAO-B), da acetil e da butirilcolinesterase (AChE e BChE), bem como a ensaios que visam avaliar sua capacidade neuroprotetora frente à presença de agentes neurotóxicos em culturas de células neuronais.

## 2.8. Procedimentos Experimentais

### 2.8.1. Funcionalização anel da 2,3-ciclopentenopiridina

#### a) Síntese do *N*-óxido de 6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina [2.2]



Num balão de fundo redondo, preparou-se uma solução de **2.1** (8,50 g, 71,3 mmol) em DCM (50 mL) sobre a qual foram adicionados, às porções, 16,8 g de mCPBA à 77% (74,9 mmol). O sistema permaneceu em agitação por 2h. Finda a reação (TLC), evaporou-se o solvente e o crude obtido foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo-se com acetato de etilo, até não mais se notar a presença de mCBA, e metanol. A reunião das alíquotas eluídas em metanol forneceu um sólido branco que foi dissolvido em clorofórmio, a solução resultante foi filtrada e as águas mães concentradas para fornecer um 9,55 g de um sólido branco. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 99%.

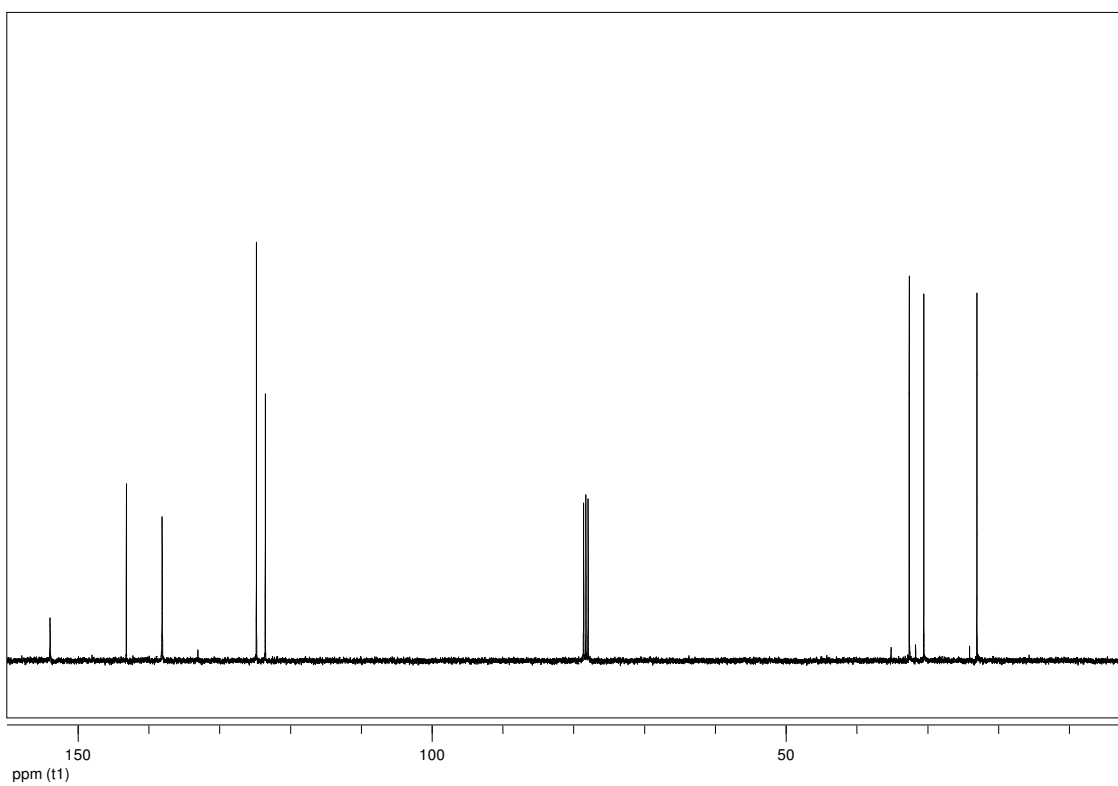
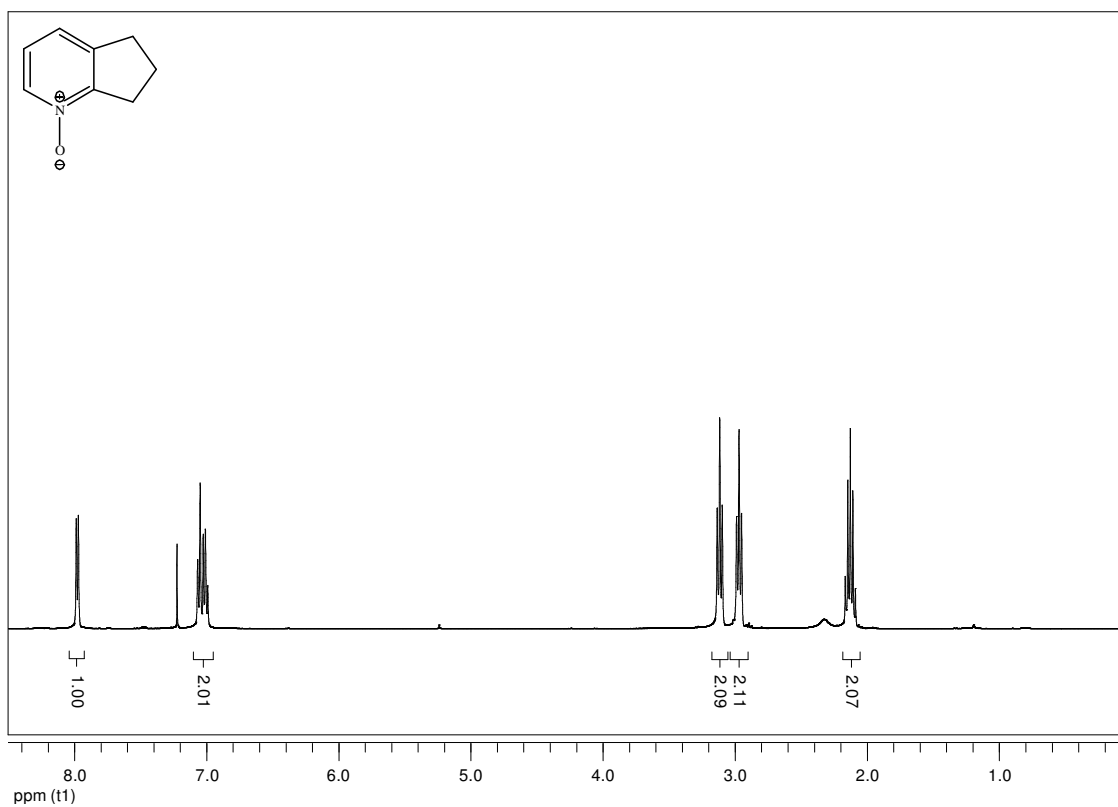
**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$ (ppm):** 2.12 (2H, q,  $J=7.6$  Hz,  $H_2-6$ ); 2.96 (2H, t,  $J=7.6$  Hz,  $H_2-5$ ); 3.11 (2H, t,  $J=8.0$  Hz,  $H_2-7$ ), 6.99-7.06 (2H, m, H-3 e H-4), 7.98 (1H, d,  $J=7.2$  Hz, H-2).

**$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$ (ppm):** 22.84 (C-6), 30.34 (C-7) 32.40 (C-5), 123.45 (C-4), 124.71 (C-3), 138.04 (C-2), 143.10 (C-4a) e 153.89 (C-7a).

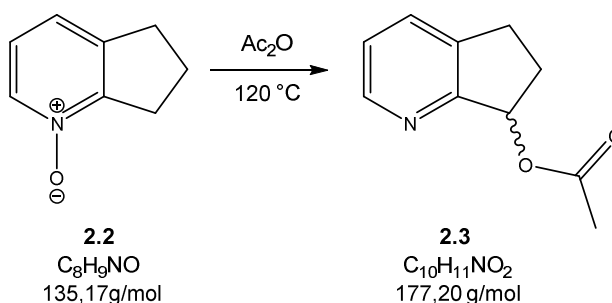
**ESI-MS:** calculado para  $[C_8H_9NO + H]^+$  136.07, obtido: 136.27

**R<sub>f</sub>** = 0.05 (AcOEt)

**p.f.** = 121-123 °C



**b) Síntese do acetato de (±)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ilo [(±)-2.3] – Reação de Boekelheide**



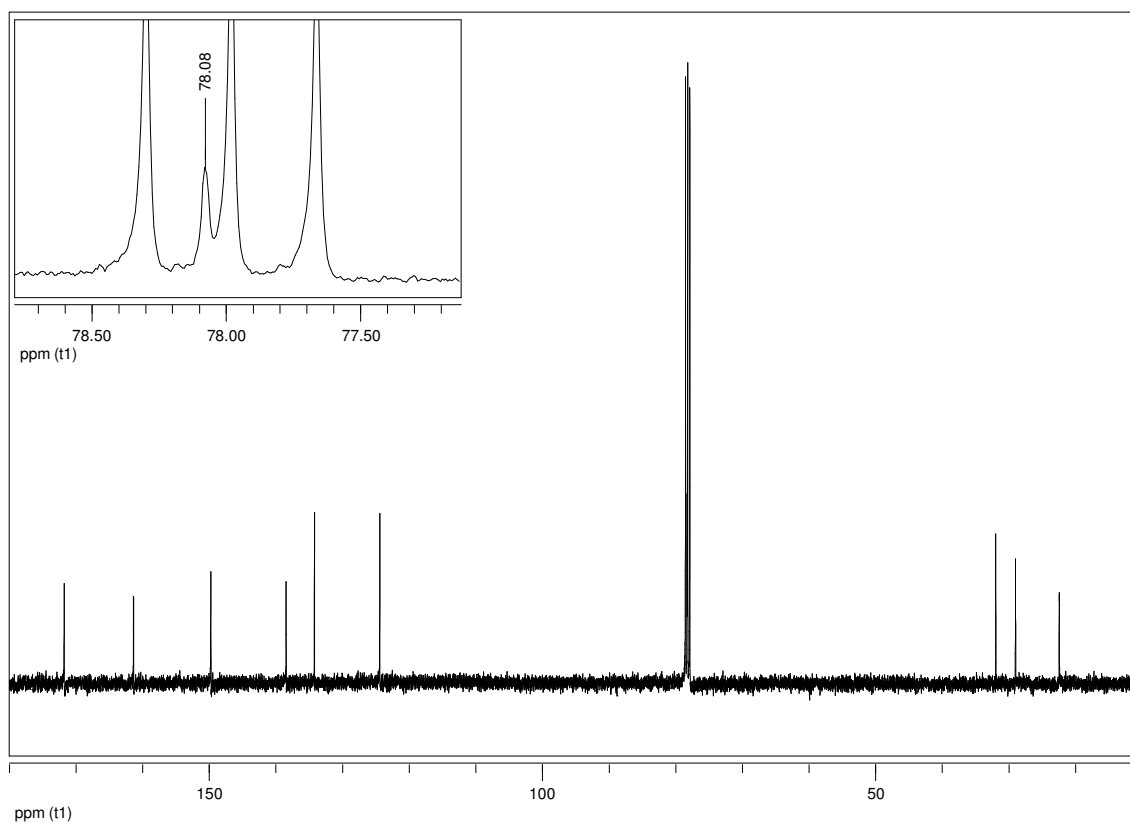
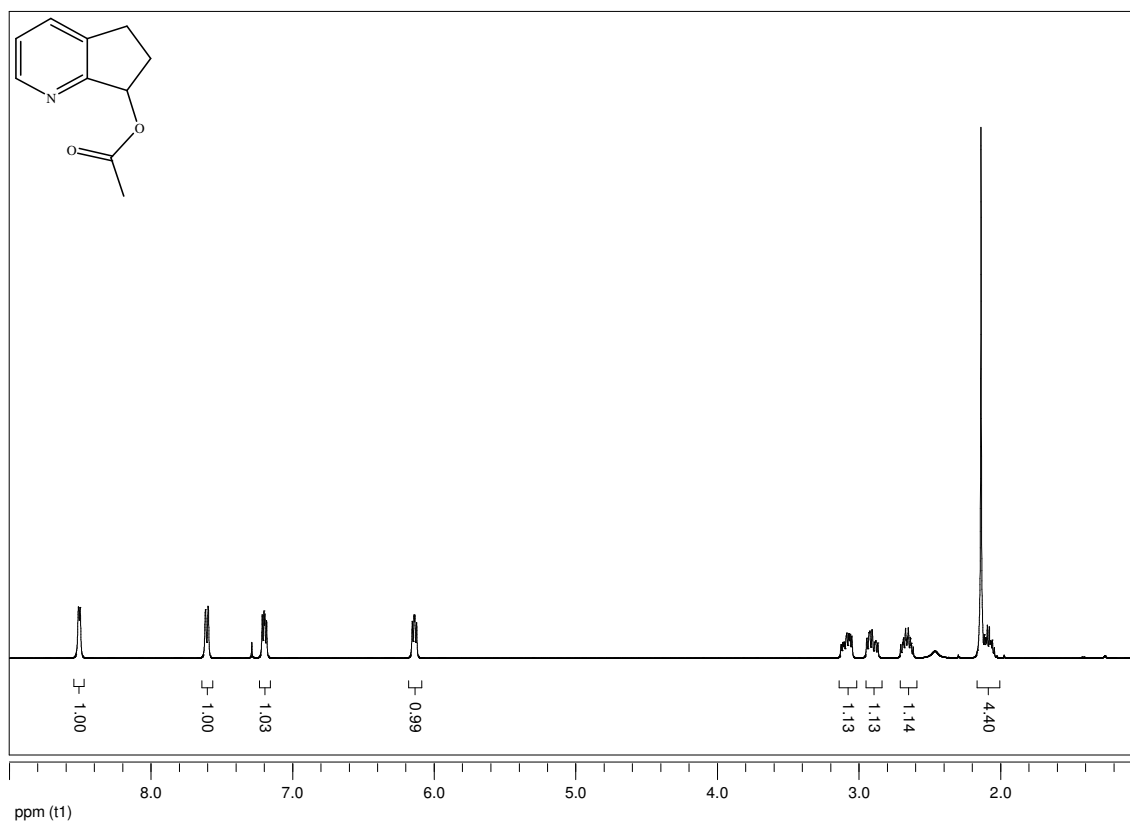
Num balão de fundo redondo acoplado a um condensador, preparou-se uma solução de **2.2** (9,55 g, 70,6 mmol) em 20 mL de  $Ac_2O$  (0,21 mol). O sistema foi aquecido aos 120 °C e mantido em agitação durante 2 horas. Finda a reação (TLC), o excesso de anidrido acético foi evaporado e o crude obtido foi purificado por CC. Eluindo-se com acetato de etilo, foram reunidas as alíquotas que representavam a fração de  $R_f$  0,44 (AcOEt) que forneceram, após evaporação do solvente 10,77 g de um óleo alaranjado. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$ -RMN e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 86%.

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz),  $\delta$ (ppm):** 2.03-2.10 (1H, m, H-6 $_{anti}$ ), 2.12 (3H, s,  $OC(O)CH_3$ ), 2.60-2.69 (1H, m, H-6 $_{sin}$ ), 2.85-2.93 (1H, m, H-5 $_{anti}$ ), 3.07 (1H, ddd,  $J_1=5.1$  Hz,  $J_2=8.9$  Hz,  $J_3=14.6$  Hz, H-5 $_{sin}$ ), 6.13 (1H, dd,  $J_1=5.0$  Hz,  $J_2=7.4$  Hz, H-7), 7.19 (1H, dd,  $J_1=4.9$  Hz,  $J_2=7.7$  Hz, H-4), 7.60 (1H, dd,  $J_1=1.1$  Hz,  $J_2=7.7$  Hz, H-3), 8.55 (1H, d,  $J=4.9$  Hz, H-2).

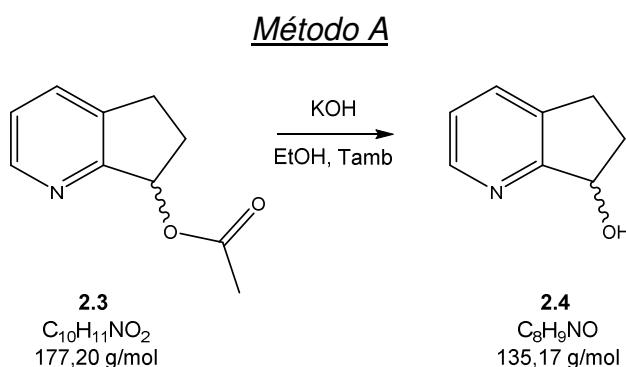
**$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$ (ppm):** 22.11 ( $OCOCH_3$ ), 28.64 (C-5), 31.66 (C-6), 78.08 (C-7), 124.27 (C-3), 134.10 (C-4a), 138.35 (C-4), 149.68 (C-2), 161.30 (C-7a), 171.72 ( $OCOCH_3$ ).

**ESI-MS:** calculado para  $[C_{10}H_{11}NO_2 + H]^+$  178.08, obtido: 178.10;

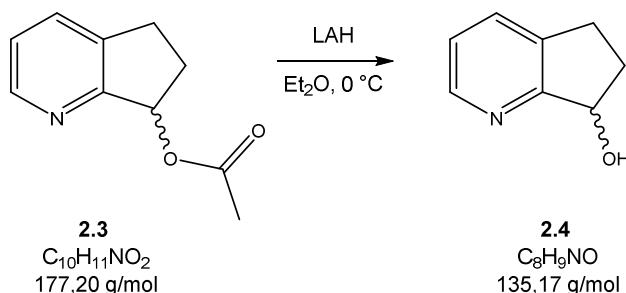
**$R_f$**  = 0.44 (AcOEt).





**c) Síntese do (±)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol [(±)-2.4]**

Num balão de fundo redondo, preparou-se uma solução de **2.3** (10,0 g, 56,4 mmol) em EtOH absoluto (50 mL) sobre a qual adicionaram-se, às porções, 6,37 g de KHO (0,114 mmol). O sistema foi mantido em agitação por 1 hora. Finda a reação (TLC), adicionaram-se 100 mL de solução saturada de cloreto de amônio e 100 mL de DCM, separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com DCM (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (100 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente forneceu 6,89 g de um óleo castanho que cristaliza em repouso, virtualmente puro (TLC). A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$ -RMN e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 90%.

Método B

Num balão de fundo redondo, acoplado a uma ampola de adição e isolado do meio sob atmosfera de árgon, preparou-se uma suspensão de LAH (0,430 g, 11,28 mmol) em éter etílico anidro (30 mL). Arrefeceu-se o sistema em banho de gelo e adicionou-se lentamente uma solução do composto **2.3** (0,500 g, 2,82 mmol) em éter anidro (10 mL). O sistema foi mantido em agitação, sob atmosfera inerte durante uma noite. Após esse período já não se notava a presença do substrato inicial (TLC) e o sistema foi novamente arrefecido em banho de gelo. A fim de destruir o remanescente de LAH, fez-se gotejar 20 mL de MeOH sobre a solução, seguido de 20 mL de água. Separaram-se as fases. Extraiu-se da fase aquosa com DCM (3 x 100 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (100 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. O crude obtido após a evaporação do solvente foi purificado por CC. Eluindo-se com AcOEt, reuniram-se as alíquotas referentes à fração de R<sub>f</sub> 0,16 (AcOEt) que forneceram, após eliminação do solvente, 53 mg de um sólido castanho. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN e <sup>13</sup>C-RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 14%.

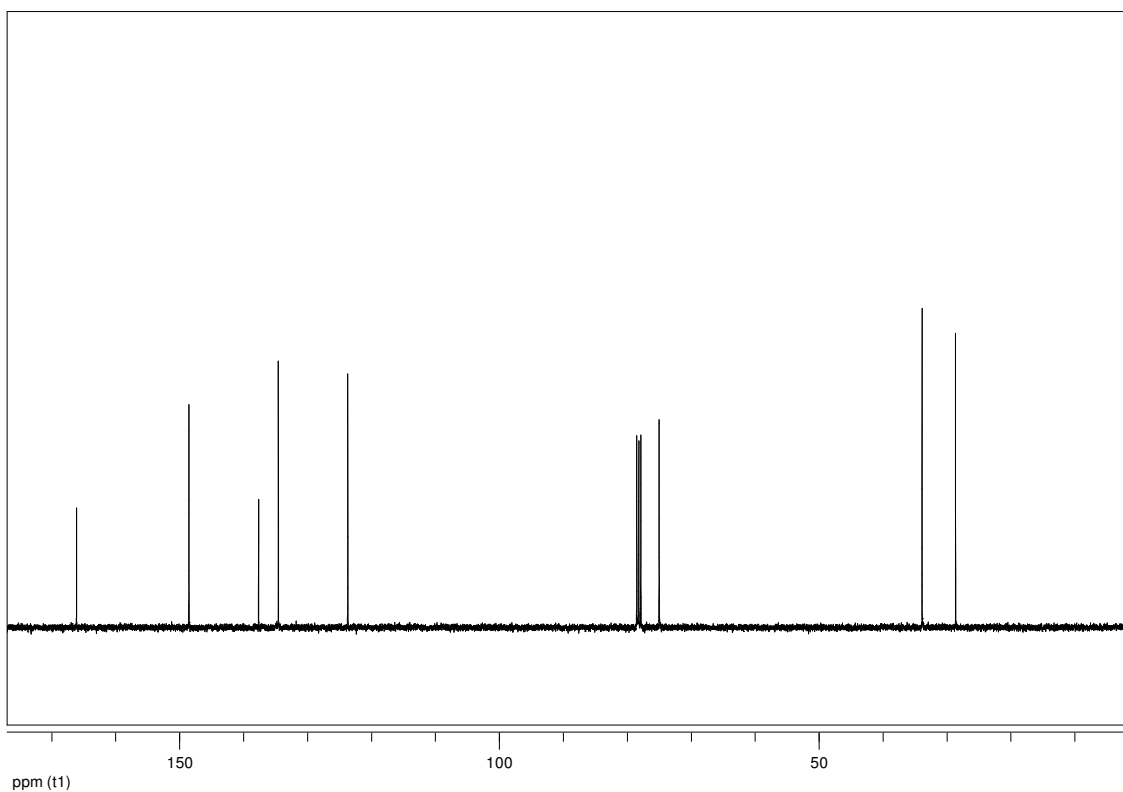
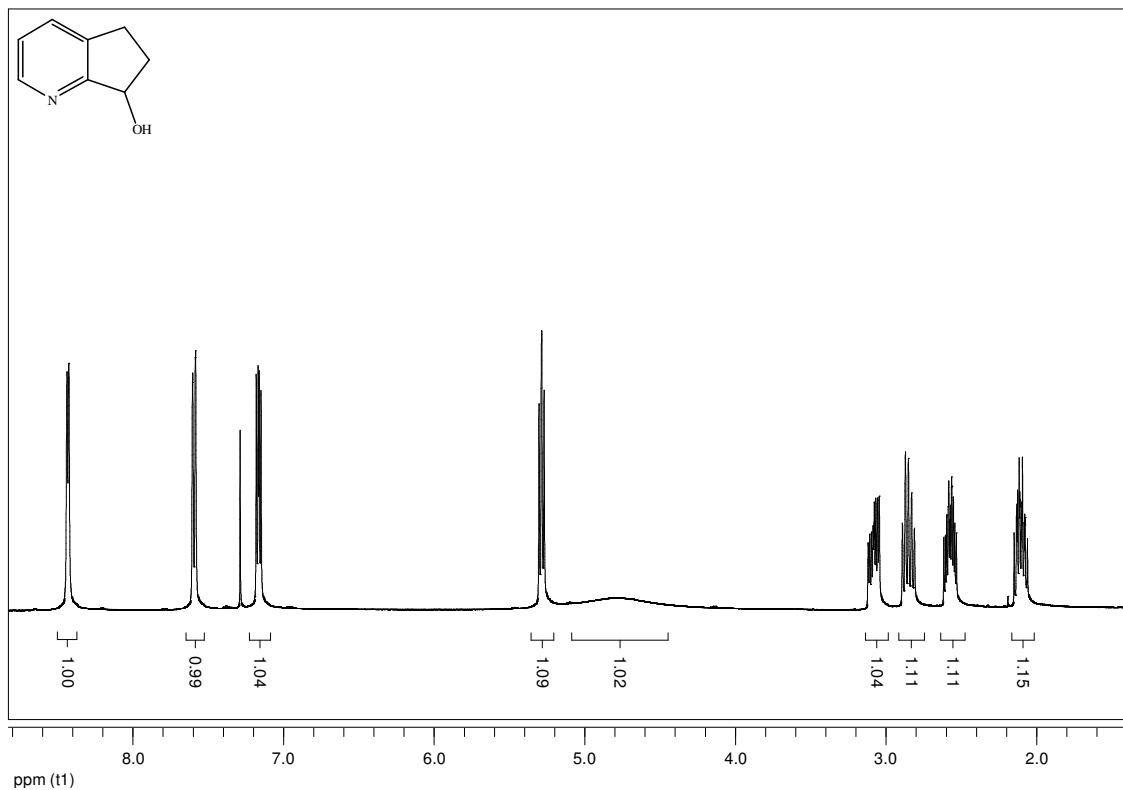
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ(ppm):** 2.05-2.14 (1H, m, H-6<sub>anti</sub>), 2.52-2.61 (1H, m, H-6<sub>sin</sub>), 2.80-2.88 (1H, m, H-5<sub>anti</sub>), 3.07 (1H, ddd,  $J_1=4.3 \text{ Hz}$ ,  $J_2=8.9 \text{ Hz}$ ,  $J_3=13.2 \text{ Hz}$ , H-5<sub>sin</sub>), 4.76 (1H, sl, -OH), 5.28 (1H, ta,  $J=6.00 \text{ Hz}$ , H-7), 7.16 (1H, dd,  $J_1=5.0 \text{ Hz}$ ,  $J_2=7.6 \text{ Hz}$ , H-3), 7.59 (1H, dd,  $J_1=0.6 \text{ Hz}$ ,  $J_2=7.6 \text{ Hz}$ , H-4), 8.43 (1H, d,  $J=4.9 \text{ Hz}$ , H-2).

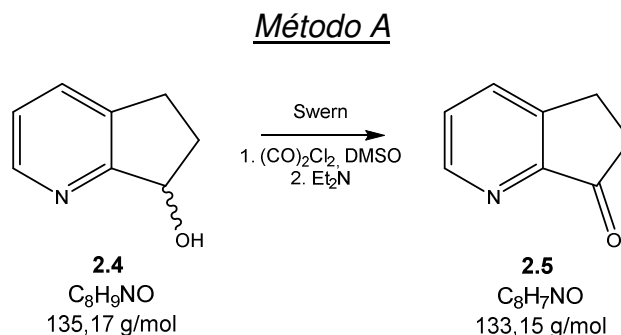
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm):** 28.41 (C-5), 33.65 (C-6), 74.83 (C-7), 123.57 (C-3), 134.44 (C-4a), 137.54 (C-4), 148.45 (C-2) e 166.04 (C-7a).

**ESI-MS:** Calculado para  $[C_8H_9NO + H]^+$  136.07, obtido 136.07;

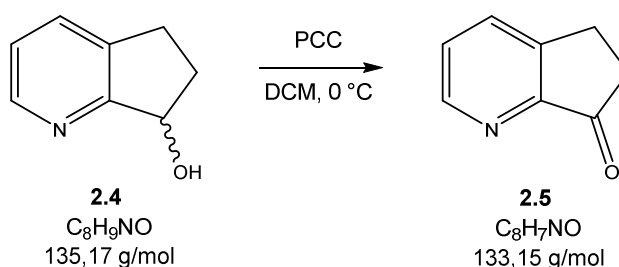
**R<sub>f</sub>** = 0.16 (AcOEt);

**p.f.** = 80-83 °C

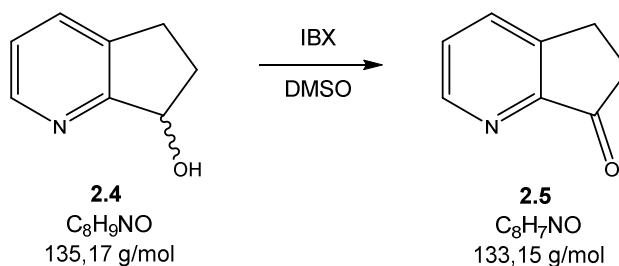


**d) Síntese da 5H-ciclopenta[b]piridin-7(6H)-ona [2.5]**

Em um *schenlk* acoplado a uma ampola de adição, sob atmosfera de árgon, preparou-se uma solução de  $(CO)_2Cl_2$  (0,61 mL, 7,4 mmol) em DCM anidro. Arrefeceu-se o sistema aos  $-78\text{ }^{\circ}C$  e adicionou-se lentamente uma solução de DMSO (1,05 mL, 14,8 mmol) em 5 mL de DCM anidro, após 15 min efetuou-se a adição de uma solução de **2.4** (0,500 g, 3,70 mmol) em DCM anidro (5 mL) e, passados outros 15 min, adicionou-se uma solução de  $Et_3N$  (2,06 mL, 14,8 mmol) em DCM anidro (5 mL). Deixou-se o sistema em agitação e sob atmosfera inerte durante uma noite ao fim do que, adicionou-se 100 mL de água, separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com DCM (3 x 100 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com soluções saturadas de bicarbonato de sódio (100 mL) e cloreto de sódio (100 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente, e o crude negro obtido foi purificado por CC. Eluindo-se com acetato de etilo, foram reunidas as alíquotas que representavam a fração de  $R_f$  0,30 (AcOEt) que forneceram, após evaporação do solvente 0,47 g de um sólido verde. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$ -RMN e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 95%.

Método B

Em um balão de fundo redondo, isolado do meio sob atmosfera de árgon, preparou-se uma solução de **2.4** (0,530 g, 3,92 mmol) em DCM anidro (30 mL). O sistema foi arrefecido em banho de gelo e, sobre a solução, adicionou-se PCC (2,53 g, 11,8 mmol) às porções. O sistema permaneceu em agitação, sob atmosfera inerte por 2 h. Finda a reação (TLC), filtrou-se a mistura sobre celite/sílica, lavando-se o filtrado com DCM (3 x 50 mL). Às águas-mães, adicionaram-se 100 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com DCM (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (100 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente, e o crude obtido foi purificado por CC. Eluindo-se com acetato de etilo, foram reunidas as alíquotas que representavam a fração de  $R_f$  0,30 (AcOEt) que forneceram, após evaporação do solvente 44 mg de um sólido verde. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 8%.

Método C

Em um balão de fundo redondo, isolado do meio sob atmosfera de árgon, preparou-se uma solução de **2.4** (0,215 g, 1,59 mmol) em DMSO (20 mL) sobre a qual adicionou-se 0,87 g de IBX (3,1 mmol). O sistema permaneceu em agitação, sob atmosfera inerte, durante uma noite. A mistura foi, então filtrada, lavando-se o filtrado com DCM (2 x 50 mL) e às águas-mães adicionou-se água (100 mL), separaram-se as fases. Extraiu-se da fase aquosa com DCM (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (100 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente, e o crude obtido foi purificado por CC. Eluindo-se com acetato de etilo, foram reunidas as alíquotas que representavam a fração de  $R_f$  0,30 (AcOEt) que forneceram, após evaporação do solvente 63 mg de um sólido verde. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 30%.

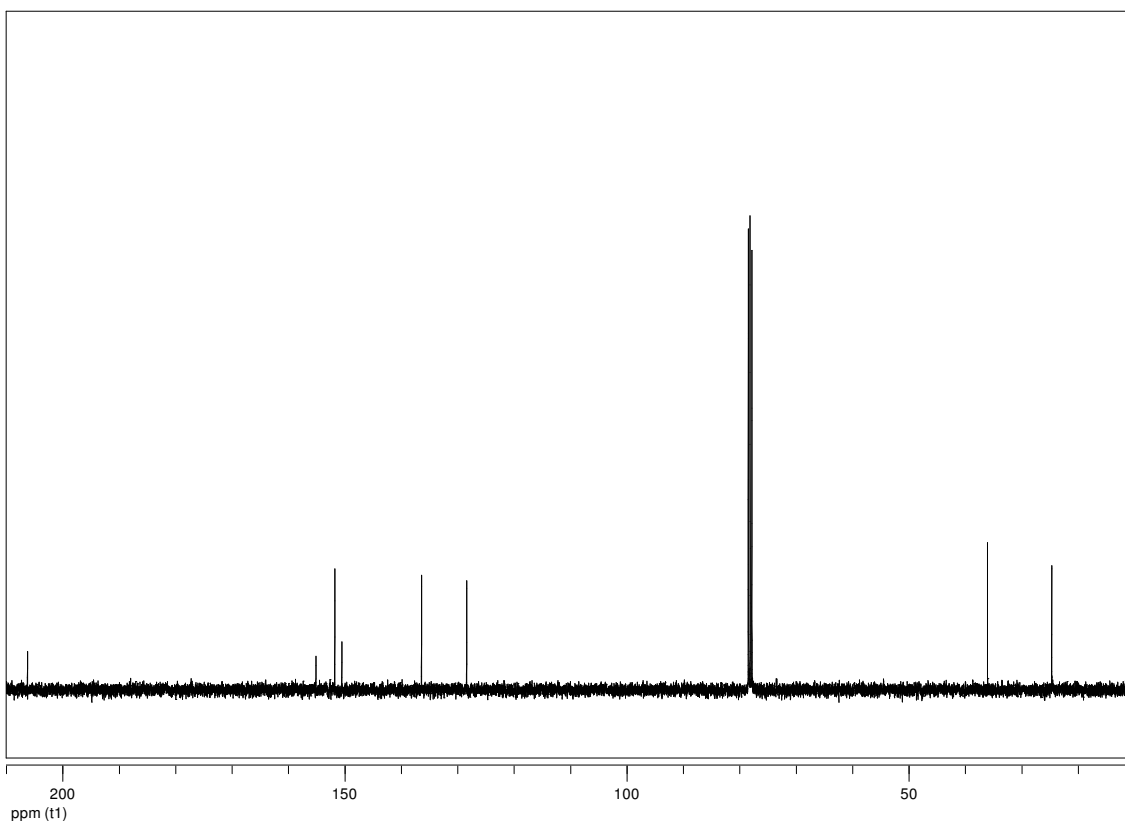
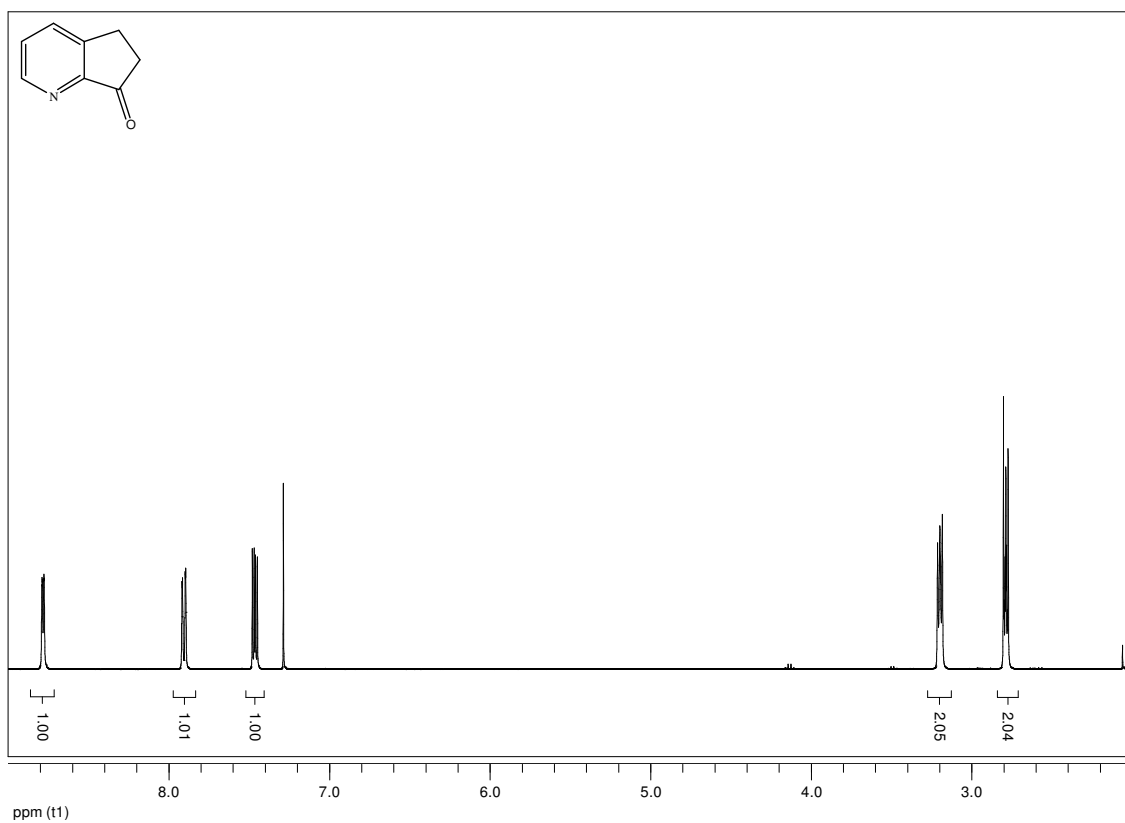
**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta(\text{ppm})$ :** 2.76-2.79 (2H, m,  $\text{H}_{2-5}$ ); 3.19 (2H, ta,  $J=6,0$  Hz,  $\text{H}_{2-6}$ ); 7.46 (1H, dd,  $J_1=4.5$  Hz,  $J_2=7.8$  Hz, H-3), 7.90 (1H, dd,  $J_1=1.4$  Hz,  $J_2=7.9$  Hz, H-4), 8.78 (1H, d,  $J=4.5$  Hz, H-2).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta(\text{ppm})$ :** 24.41 (C-5), 35.81 (C-6), 128.24 (C-3), 136.27 (C-4), 150.41 (C-4a), 151.66 (C-2), 155.01 (C-7a), 206.20 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{NO} + \text{H}]^+$  134.06, obtido 134.07;

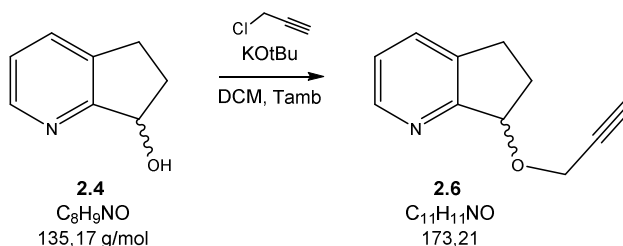
**$R_f$**  = 0.30 (AcOEt);

**p.f.** = 98-101 °C.



## 2.8.2. Síntese dos Derivados Racêmicos

### a) Síntese da (±)-7-(prop-2-ínil-oxi)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridina [(±)-2.6]



Em um balão de fundo redondo, sob atmosfera de árgon, preparou-se uma solução de **2.4** (0,300 g, 2,22 mmol) em DCM anidro (20 mL) sobre a qual adicionaram-se cloreto de propargilo (0,50 mL, 6,7 mmol) e *tert*-butóxido de potássio (0,410 g, 3,33 mmol). O sistema permaneceu em agitação por 12 horas. Finda a reação (TLC), adicionou-se 50 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, separaram-se as fases e extraiu-se da fase aquosa com DCM (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos foram lavados com água (50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. Evaporado o solvente, purificou-se o crude obtido em CC. Eluindo-se com AcOEt, foram reunidas as alíquotas que continham a fração de  $R_f$  0,65 (AcOEt) que forneceram, após evaporação do solvente 0,19 g de um óleo escuro. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN bem como de espectrometria ESI-HRMS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 50%.

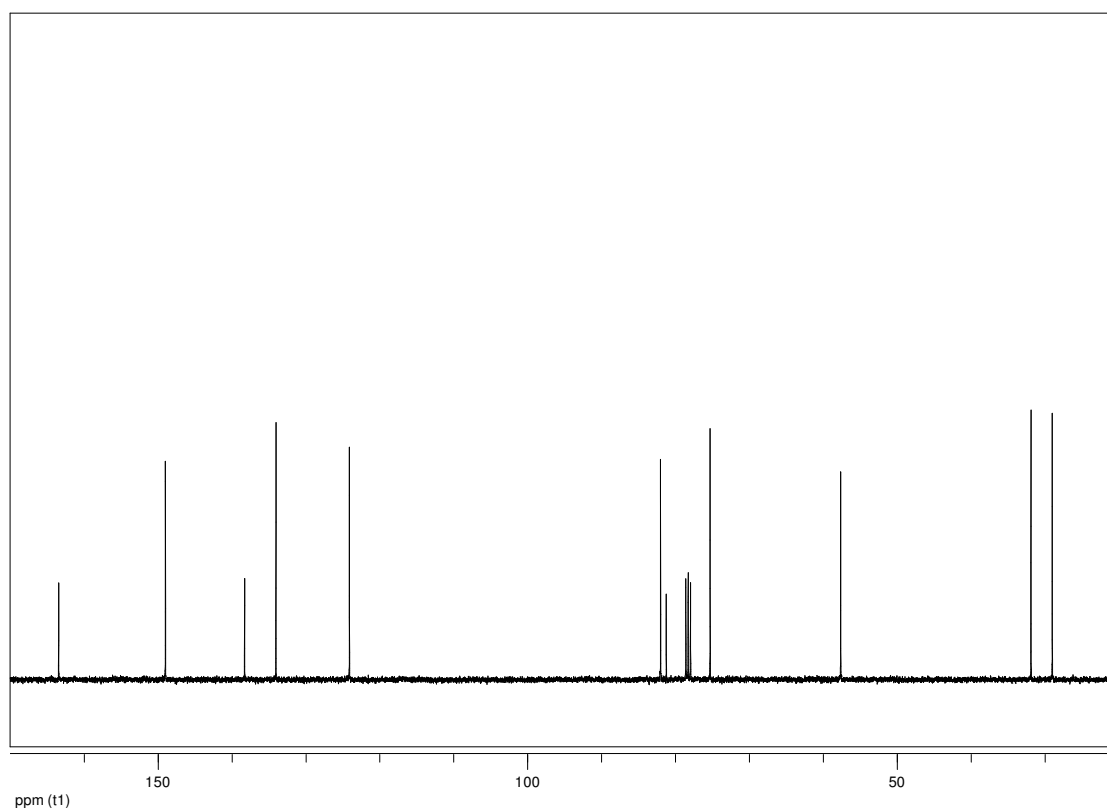
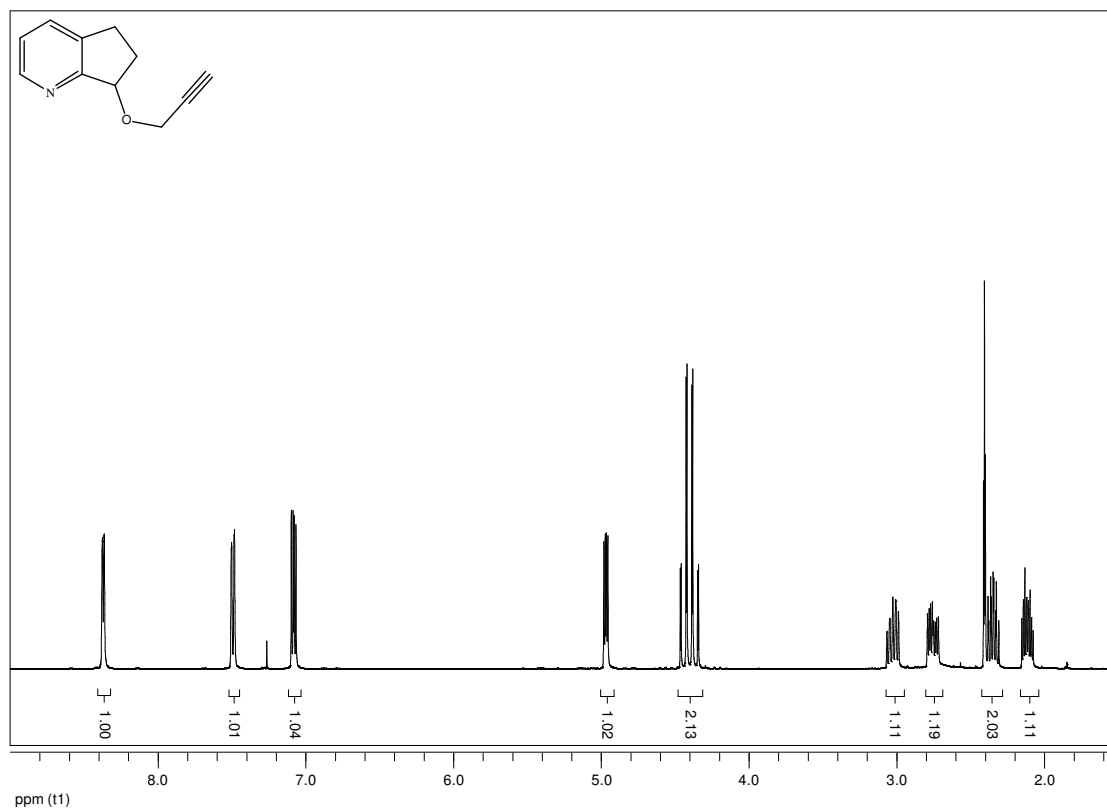
.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.09-2.16 (1H, m, H-6 $_{anti}$ ), 2.32-2.39 (1H, m, H-6 $_{sin}$ ), 2.42 (1H, t,  $J=2.4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CCH}$ ), 2.77 (1H, ddd,  $J_1=4.6$  Hz,  $J_2=8.7$  Hz,  $J_3=13.3$  Hz, H-5 $_{anti}$ ), 3.00-3.08 (1H, m, H-5 $_{sin}$ ), 4.38 (1H, dd,  $J_1=2.4$  Hz,  $J_2=15.6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{HCCH}$ ), 4.46 (1H, dd,  $J_1=2.4$  Hz,  $J_2=15.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{HCCH}$ ), 4.98 (1H, dd,  $J_1=3.7$  Hz,  $J_2=7.0$  Hz, H-7), 7.10 (1H, dd,  $J_1=4.9$  Hz,  $J_2=7.6$  Hz, H-3), 7.51 (1H, dd,  $J_1=0.6$  Hz,  $J_2=7.6$  Hz, H-4), 8.39 (1H, d,  $J=4.9$  Hz, H-2).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta(\text{ppm})$ : 28.78 (C-5), 31.66 (C-6), 57.45 ( $\text{OCH}_2\text{CCH}$ ), 75.14 ( $\text{OCH}_2\text{CCH}$ ), 81.08 ( $\text{OCH}_2\text{CCH}$ ), 81.84 (C-7), 124.01 (C-3), 133.97 (C-4), 138.21 (C-4a), 148.94 (C-2), 163.40 (C-7a).

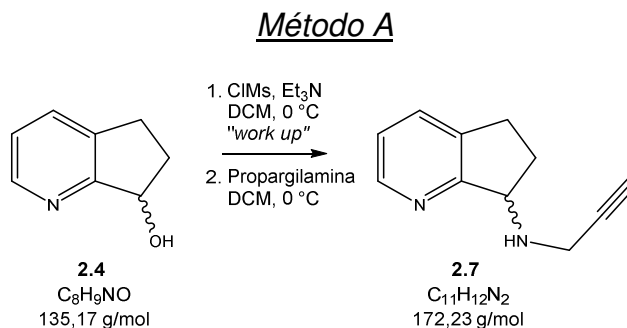
**ESI-HRMS:** Calculado para  $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO} + \text{H}]^+$  174.0913, obtido 174.0917;



**R<sub>f</sub> = 0.65 (AcOEt).**

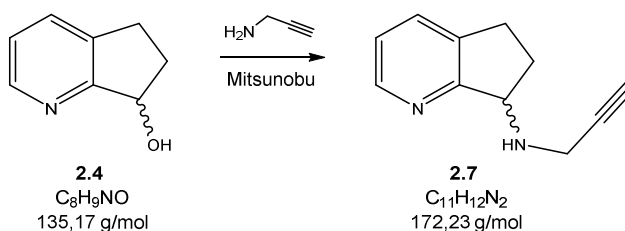


**b) Síntese da (±)-N-(prop-2-ynil)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ilamina [(±)-2.7]**

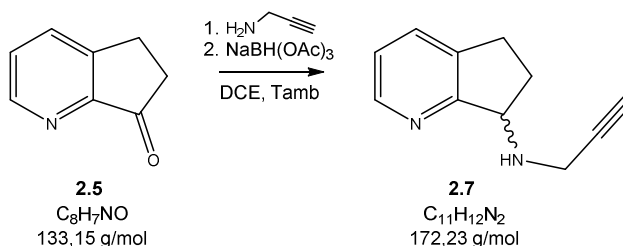


Em um balão de fundo redondo, isolado do meio sob atmosfera de árgon, preparou-se uma solução de **2.4** (0,110 g, 0,814 mmol) e  $Et_3N$  (0,25 mL, 1,8 mmol) em DCM anidro (20 mL) sobre a qual adicionou-se cloreto de mesilo (0,15 mL, 1,9 mmol). O sistema permaneceu em agitação sob atmosfera inerte durante 3 h. Finda a reação, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL) e separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com DCM (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. A eliminação do solvente, forneceu 0.182 g de um óleo escuro que foi utilizado na próxima etapa sem maiores purificações, dissolvendo-se em DCM anidro (20 mL) para de seguida serem adicionados propargilamina (0,04 mL, 0,58 mmol) e quantidades catalíticas de DMAP (5 mg). Deixou-se reagir durante 2 h. Findo esse tempo, o solvente foi eliminado e o crude obtido foi purificado por CC. Eluindo-se com uma mistura de DCM/MeOH (19:1), reuniram-se as alíquotas que continham a fração correspondente ao  $R_f$  0,22 (DCM/MeOH, 19:1) que forneceram, após evaporação do solvente 11 mg de um óleo escuro. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-HRMS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 14%.

### Método B



Em um balão de fundo redondo, isolado do meio sob atmosfera de árgon e acoplado a uma ampola de adição, preparou-se uma solução de **2.4** (0,100 g, 0,739 mmol) em DCM anidro (20 mL). O sistema foi arrefecido em banho de gelo e para em seguida serem adicionados 0,070 mL de propargilamina (1,1 mmol) e 0,300 g de  $PPh_3$  (1,14 mmol). Seguiu-se a adição lenta de 1,0 mL de uma solução a 40% de DEAD em THF (2,2 mmol). O sistema foi mantido em agitação sob atmosfera inerte por uma noite, período no qual atingiu a Tamb. Adicionou-se água fria ao sistema (50 mL) e separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com DCM (3 x 50 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), reunidos e secos sobre sulfato anidro. O crude alaranjado obtido foi purificado por CC. Eluindo-se com uma mistura de DCM/MeOH (19:1), reuniram-se as alíquotas que continham a fração correspondente ao  $R_f$  0,22 (DCM/MeOH, 19:1) que forneceram, após evaporação do solvente 49 mg de um óleo escuro. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-HRMS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 38%.

Método C

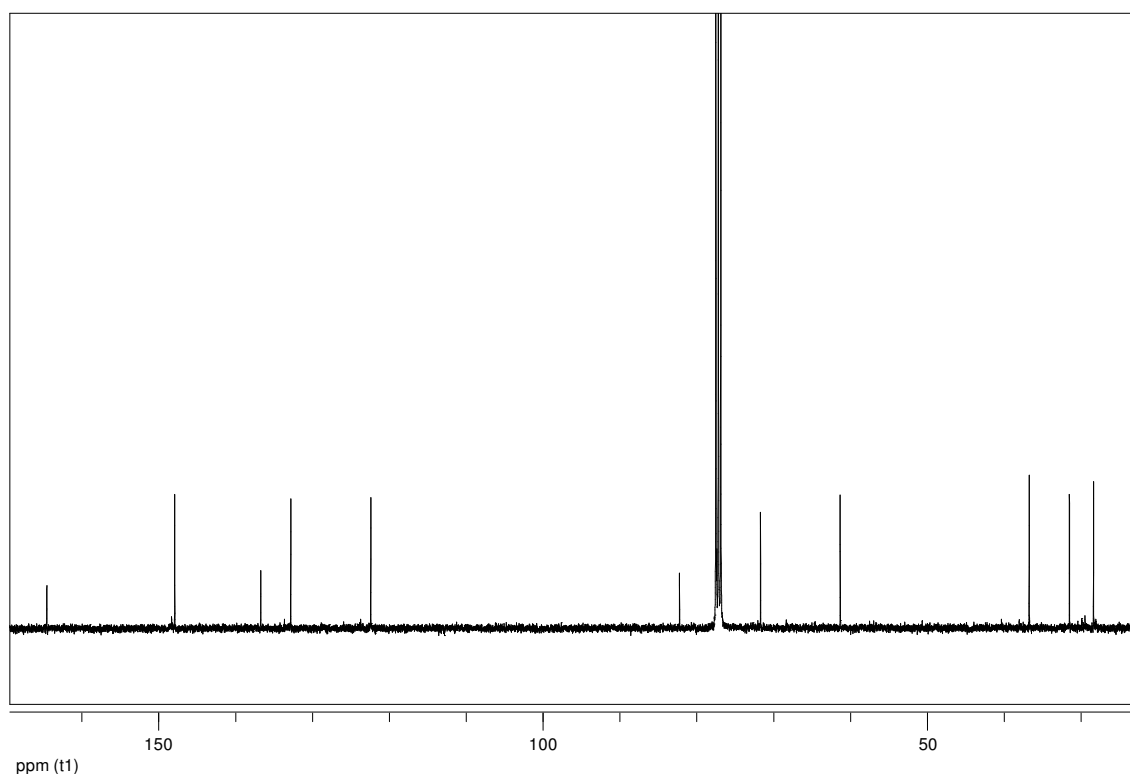
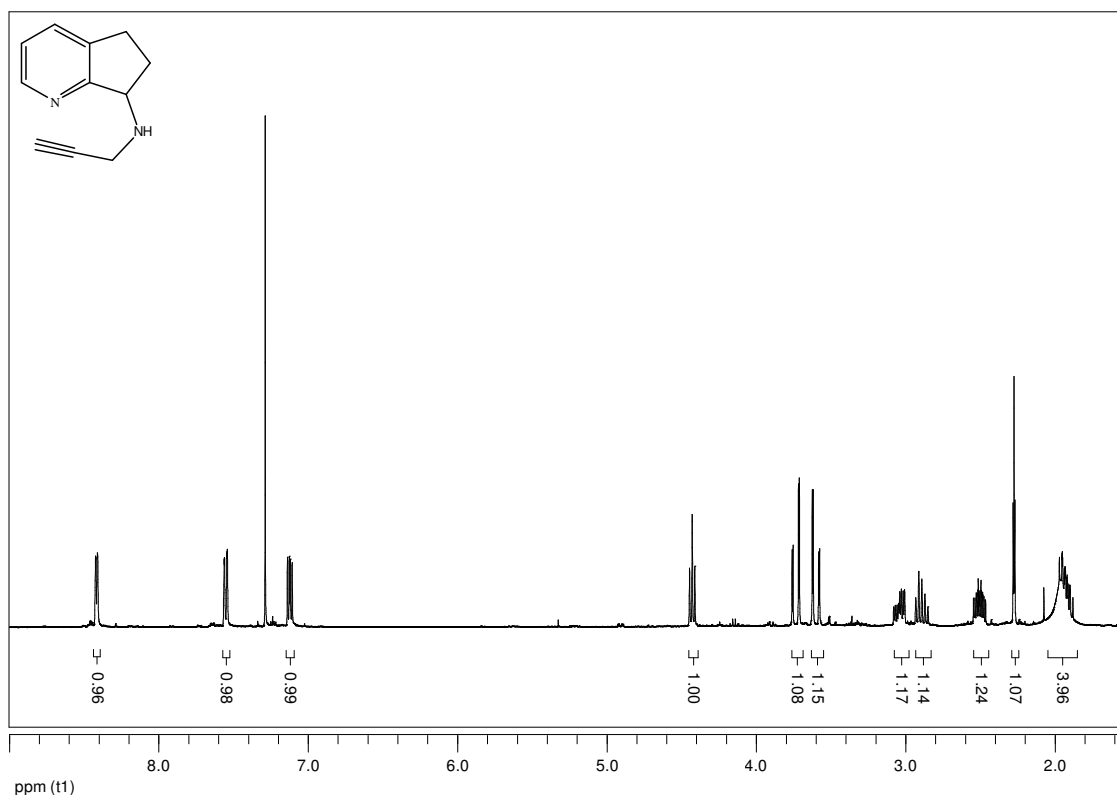
Num balão de fundo redondo, sob atmosfera de argon, preparou-se uma solução de **2.5** (0,430 g, 3,23 mmol) em DCE anidro (30 mL) sobre a qual foi adicionado 0,40 mL de propargilamina a 98% (6,2 mmol). O sistema permaneceu em agitação e isolado do meio por 6 h depois das quais adicionaram-se 2,16 g de  $NaBH(OAc)_3$  (10,2 mmol). Após 24 h, deu-se por encerrada a reação (TLC). Extraiu-se da mistura com DCM (3 x 50 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente e o crude obtido foi purificado por CC. Eluindo-se com uma mistura de DCM/MeOH (19:1), reuniram-se as alíquotas que continham a fração correspondente ao  $R_f$  0,22 (DCM/MeOH, 19:1) que forneceram, após evaporação do solvente 0,45 g de um óleo escuro. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-HRMS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 81%.

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 1.87-2.03 (m + bs, 1H, H-6 $_{anti}$  + NH); 2.26 (1H, t,  $J=2.4$  Hz, NHCHHCCH), 2.45-2.53 (1H, m, H-6 $_{sin}$ ); 2.84-2.92 (1H, m, H-5 $_{anti}$ ); 2.91 (1H, ddd,  $J_1=3.8$  Hz,  $J_2=8.8$  Hz,  $J_3=12.7$  Hz, H-5 $_{sin}$ ); 3.58 (1H, dd,  $J_1=2.3$  Hz,  $J_2=17.0$  Hz, NHCHHCCH); 3.72 (1H, dd,  $J_1=2.4$  Hz,  $J_2=17.0$  Hz, NHCHHCCH), 4.42 (1H, t,  $J=7.0$  Hz, H-7); 7.12 (1H, dd,  $J_1=5.0$  Hz,  $J_2=6.9$  Hz, H-3); 7.55 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, H-4); 8.42 (1H, d,  $J=4.9$  Hz, H-2).

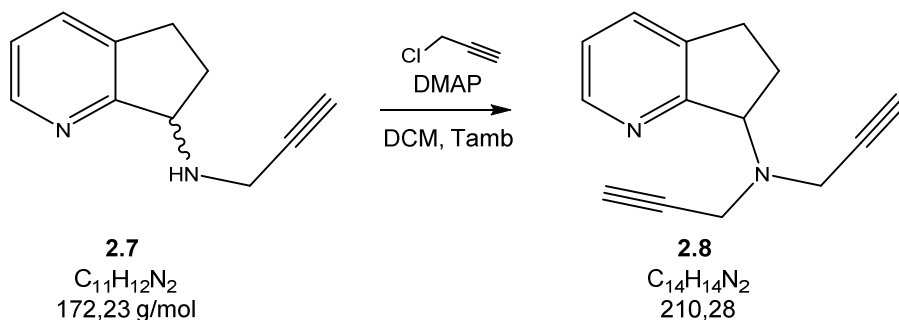
**$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$ (ppm):** 28.16 (C-5), 31.29 (C-6), 36.53 (NHCH<sub>2</sub>CCH), 61.15 (C-7), 71.53 (NHCH<sub>2</sub>CCH), 82.07 (NHCH<sub>2</sub>CCH), 122.29 (C-3), 132.71 (C-4a), 136.62 (C-4), 147.82 (C-2) e 164.49 (C-7a).

**ESI-HRMS:** Calculado para  $[C_{11}H_{12}N_2 + H]^+$  173.1073, obtido 173.1072;

$R_f$  = 0.22 (DCM/MeOH, 19:1).



**c) Síntese da (±)-*N,N*-di(prop-2-ínil)-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ilamina [(±)-**2.8**]**



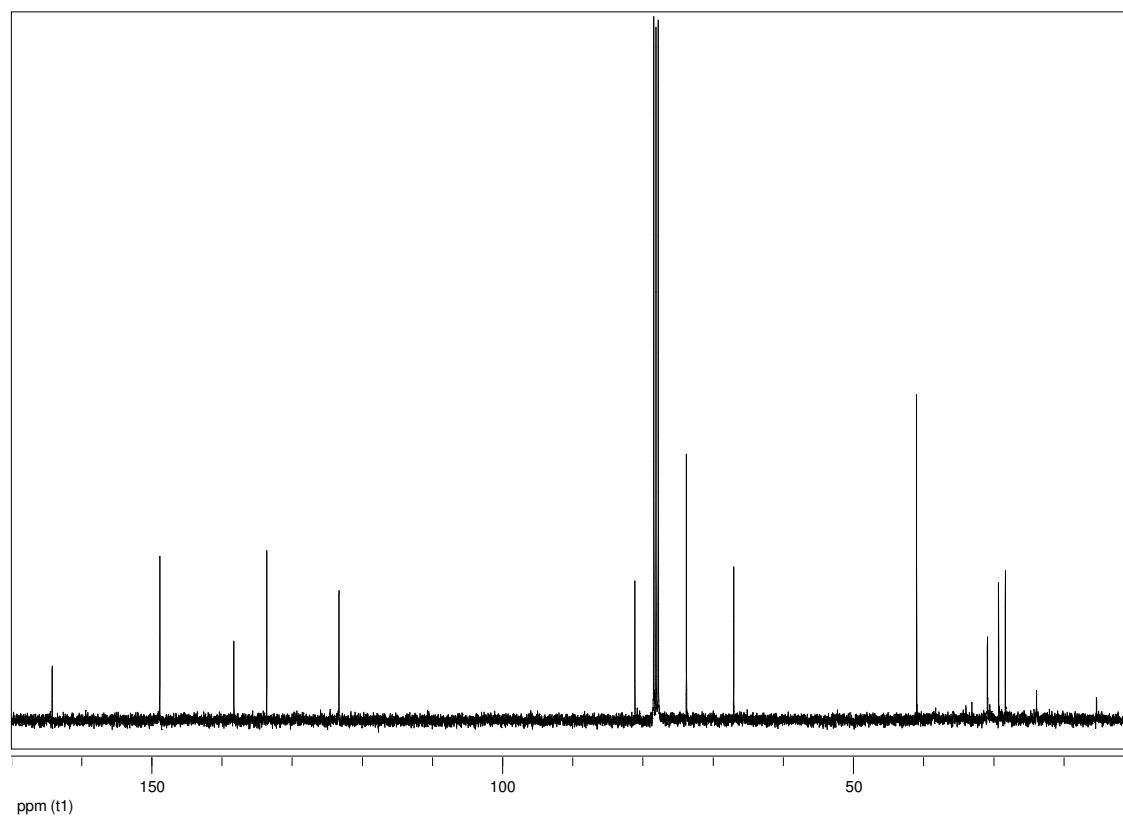
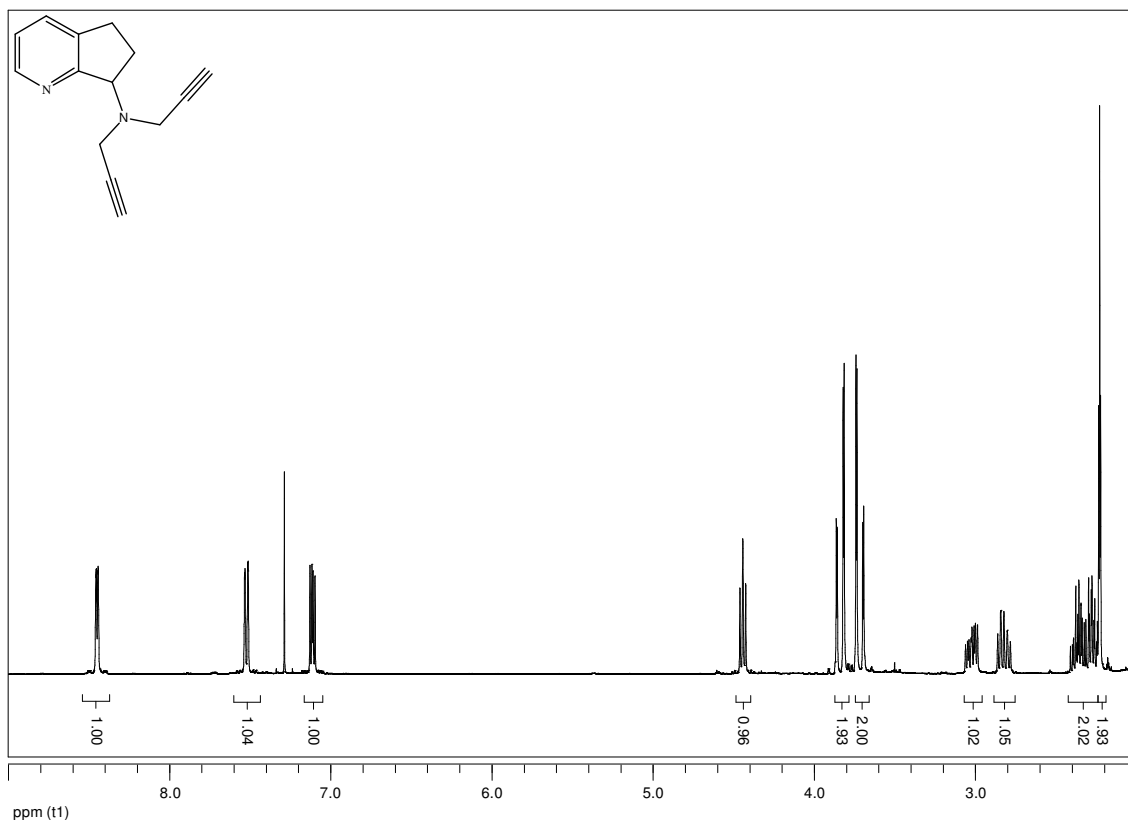
Num balão de fundo redondo, sob atmosfera de argon, preparou-se uma solução de **2.7** (0,19 g, 1,1 mmol) em DCM anidro (30 mL) sobre a qual foram adicionados 0,15 mL de cloreto de propargilo (2,2 mmol) e 0,13 g de DMAP (1,1 mmol). O sistema permaneceu em agitação por 24 h e finda a reação (TLC) adicionou-se 50 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, separaram-se as fases. Extraiu-se da fase aquosa com DCM (3 x 50 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. Evaporado o solvente, purificou o crude obtido por CC. Eluindo-se com uma mistura de DCM/MeOH (9:1), foram reunidas as alíquotas correspondentes ao  $R_f$  0,75 (DCM/MeOH, 9:1) que forneceram, após evaporação do solvente 0,13 g de um óleo escuro. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-HRMS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 55%.

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 2.22 (2H, t,  $J=2.4$  Hz, 2 x  $NHCHHCCH$ ) 2.23-2.40 (2H, m,  $H_2-6$ ), 2.77-2.85 (1H, m,  $H-5_{anti}$ ); 3.01 (1H, ddd,  $J_1=5.1$  Hz,  $J_2=8.6$  Hz,  $J_3=13.7$  Hz,  $H-5_{sin}$ ); 3.70 (2H, dd,  $J_1=2.4$  Hz,  $J_2=16.9$  Hz, 2 x  $NHCHHCCH$ ); 3.83 (2H, dd,  $J_1=2.4$  Hz,  $J_2=16.9$  Hz, 2 x  $NHCHHCCH$ ), 4.44 (1H, t,  $J=6.7$  Hz,  $H-7$ ); 7.11 (1H, dd,  $J_1=4.9$  Hz,  $J_2=7.6$  Hz,  $H-3$ ); 7.52 (1H, dd,  $J_1=1.3$  Hz,  $J_2=7.6$ ,  $H-4$ ); 8.45 (1H, d,  $J=4.2$  Hz,  $H-2$ )

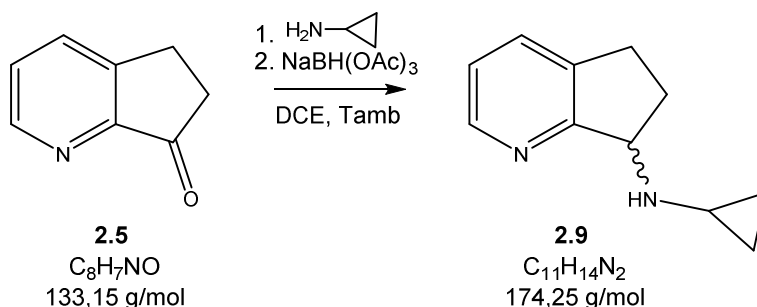
**$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$ (ppm):** 28.05 (C-6), 29.01 (C-5), 40.71 (2 x  $NHCH_2CCH$ ), 66.83 (C-7), 73.60 ( $NHCH_2CCH$ ), 80.94 ( $NHCH_2CCH$ ), 123.21 (C-3), 133.52 (C-4), 138.21 (C-4a), 148.79 (C-2) 164.17 (C-7a)

**ESI-HRMS:** calculado para  $[C_{14}H_{14}N_2 + H]^+$  211.1230, obtido 211.1224

**R<sub>f</sub>** = 0.75 (DCM/MeOH, 9:1)



**d) Síntese da (±)-*N*-ciclopropil-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*] piridin-7-ilamina [(±)-**2.9**]**



Seguiu-se o mesmo procedimento descrito para a síntese de **2.7** (Método C). A partir de 0,120 g de **2.5** (0,901 mmol), na presença de ciclopropilamina (0,10 g, 1,8 mmol) e  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,38 g, 1,8 mmol). Após purificação [CC – DCM/MeOH (9:1)] obteve-se 94 mg de um óleo escuro. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 60%.

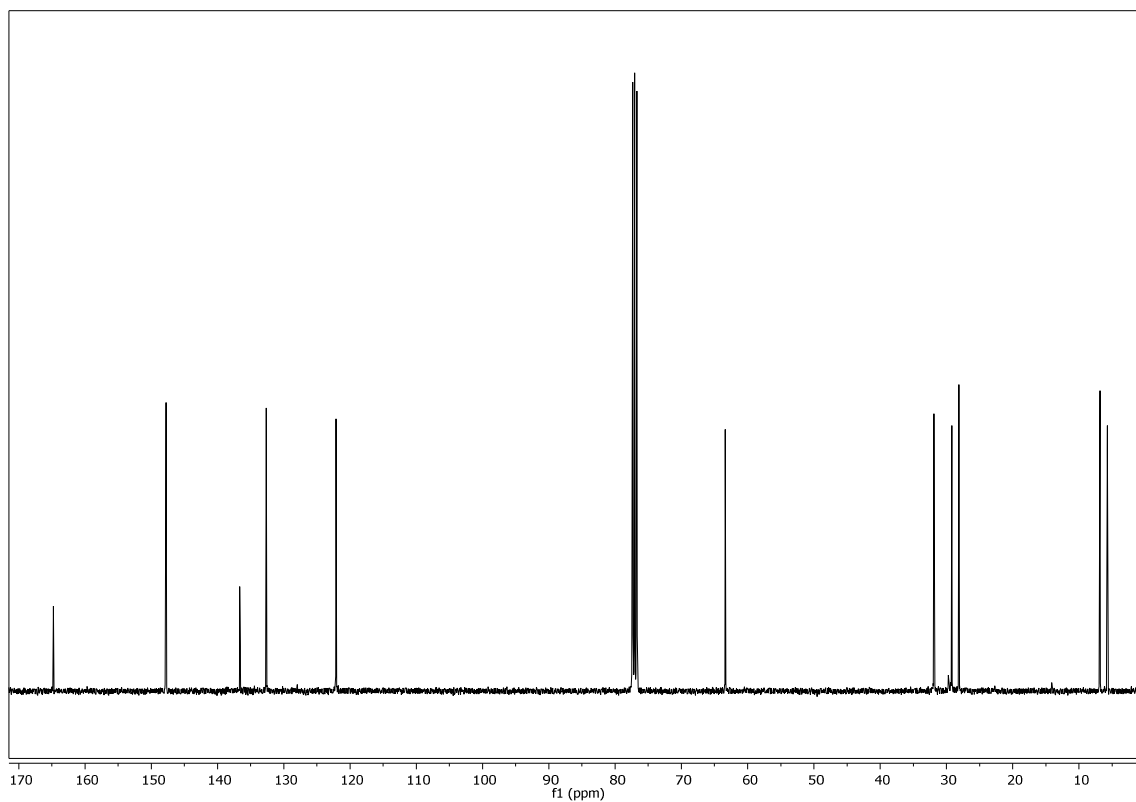
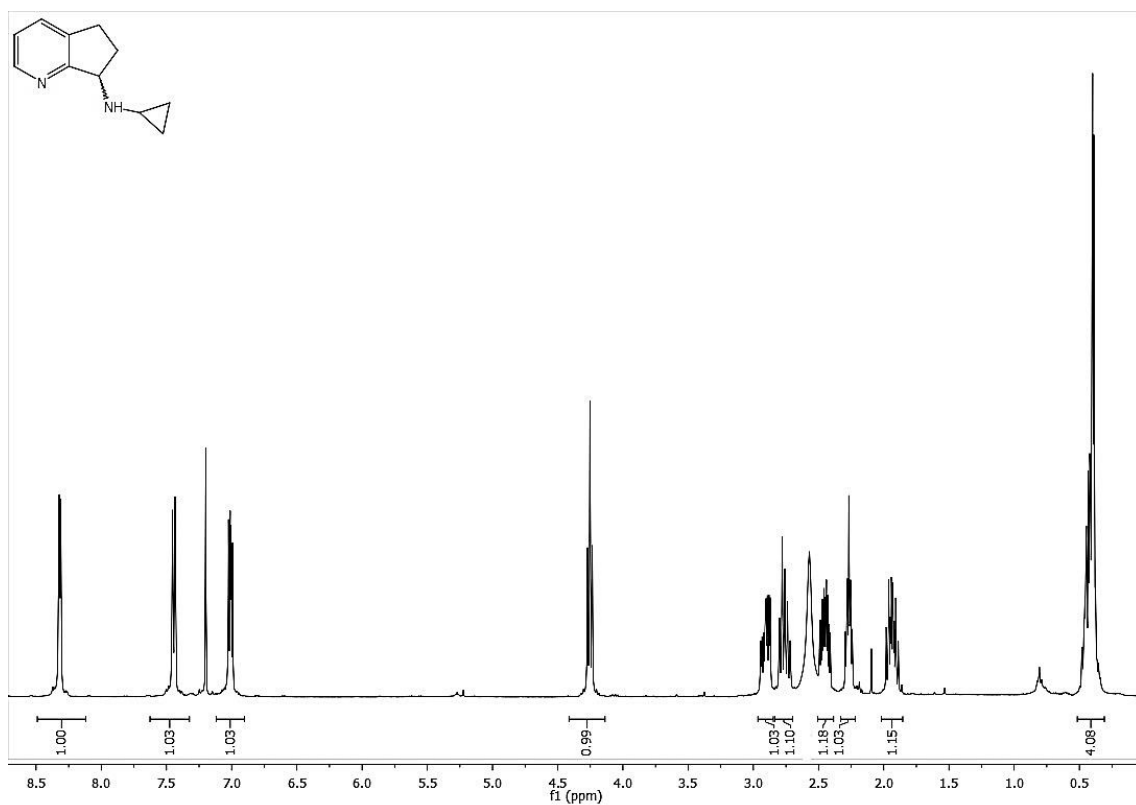
**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 0.37-0.48 (4H, m,  $\text{H}_{2-2'}$  e  $\text{H}_{2-3'}$ ), 1.93 (1H, ddt,  $J_1=12.8$  Hz,  $J_2=8.5$  Hz,  $J_3=7.3$  Hz,  $\text{H}_{6\text{anti}}$ ), 2.22-2.33 (1H, m,  $\text{H}_{-1'}$ ), 2.45 (1H, ddt,  $J_1=12.8$  Hz,  $J_2=7.8$  Hz,  $J_3=3.8$  Hz,  $\text{H}_{6\text{sin}}$ ), 2.57 (1H, sl, NH), 2.76 (1H, dt,  $J_1=16.3$  Hz,  $J_2=8.3$  Hz,  $\text{H}_{5\text{anti}}$ ), 2.91 (1H, ddd,  $J_1=16.2$  Hz,  $J_2=8.8$  Hz,  $J_3=3.8$  Hz,  $\text{H}_{5\text{sin}}$ ), 4.25 (1H, t,  $J=7.3$  Hz,  $\text{H}_{-7}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J_1=7.6$  Hz,  $J_2=4.9$  Hz,  $\text{H}_{-3}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=7.6$  Hz,  $\text{H}_{-4}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=5.1$  Hz,  $\text{H}_{-2}$ )

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 5.69 ( $\text{C}_{-2'}$ ), 6.84 ( $\text{C}_{-3'}$ ), 28.14 ( $\text{C}_{-5}$ ), 29.69 ( $\text{C}_{-1'}$ ), 31.91 ( $\text{C}_{-6}$ ), 63,36 ( $\text{C}_{-7}$ ), 122.14 ( $\text{C}_{-3}$ ), 132.65 ( $\text{C}_{-4}$ ), 136.65 ( $\text{C}_{-4\text{a}}$ ), 147,76 ( $\text{C}_{-2}$ ), 164,78 ( $\text{C}_{-7\text{a}}$ )

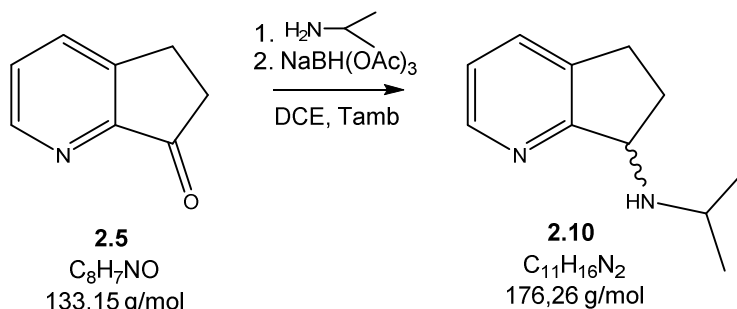
**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2 + \text{H}]^+$  175.12, obtido 175.13

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (DCM/MeOH, 9:1)





**e) Síntese da (±)-*N*-isopropil-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ilamina [(±)-**2.10**]**



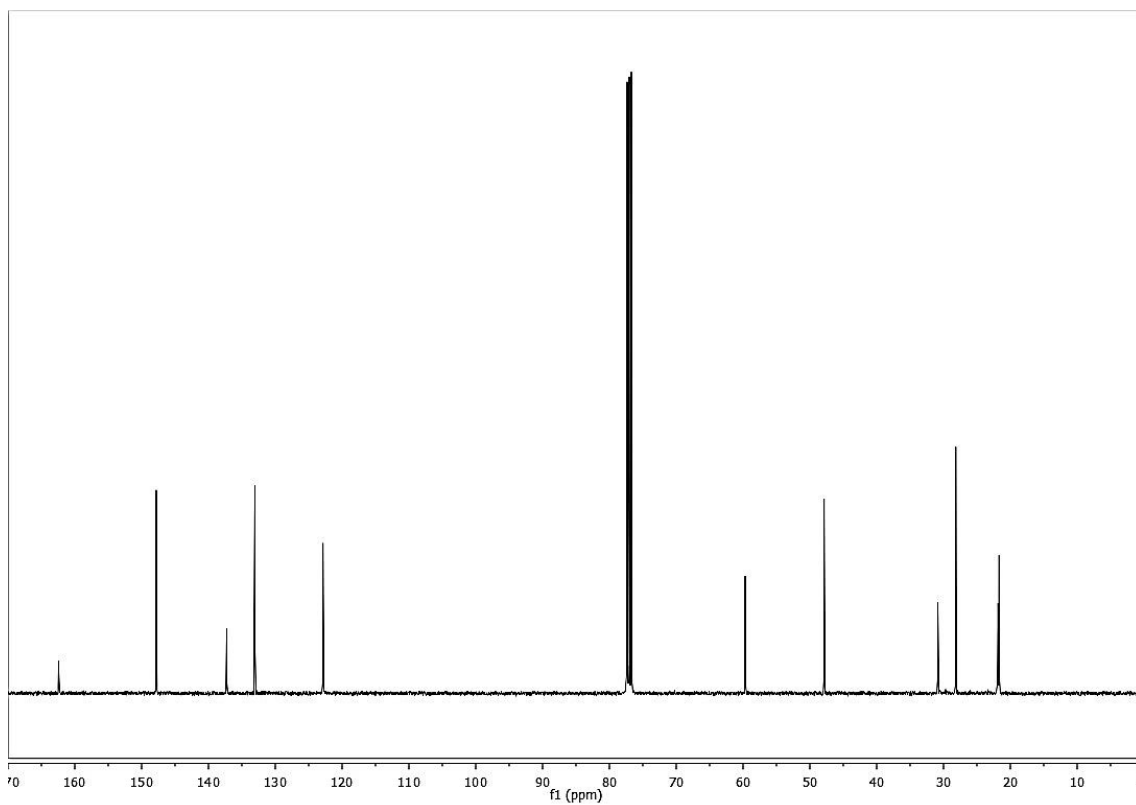
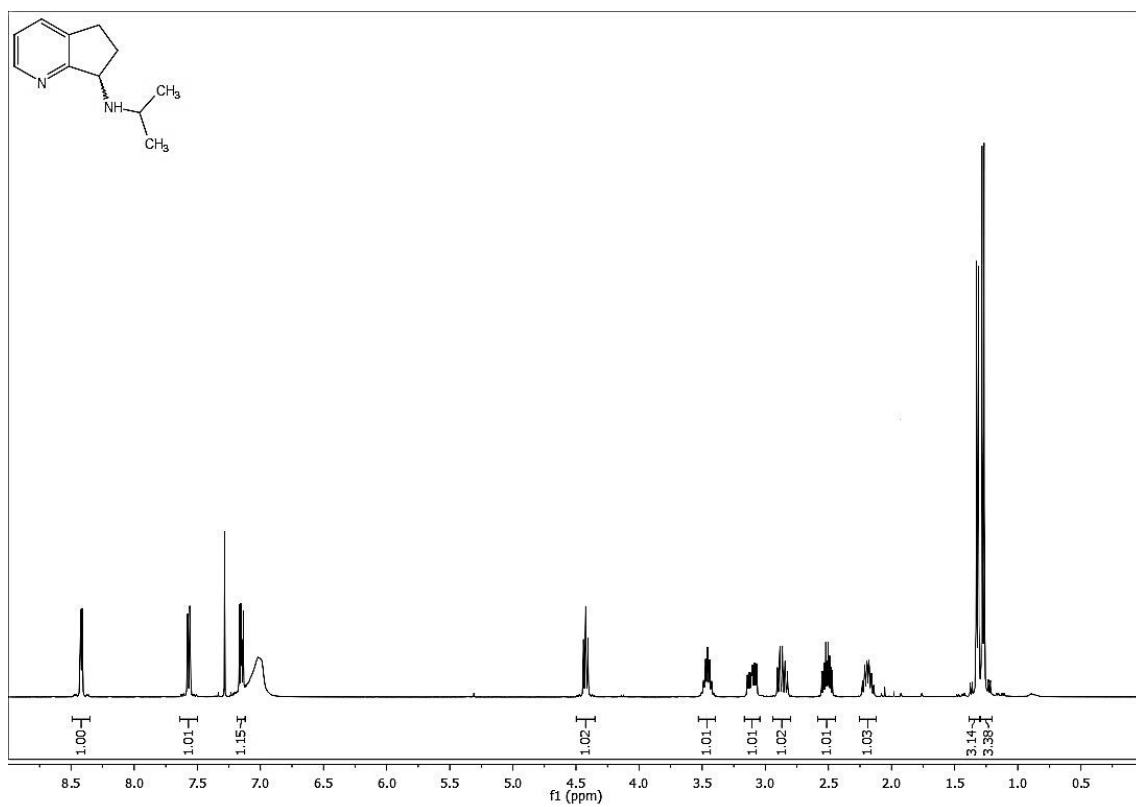
Seguiu-se o mesmo procedimento descrito para a síntese de **2.7** (método C). A partir de 0,150 g de **2.5** (1,13 mmol), na presença de isopropilamina (0,15 mL, 1,7 mmol) e  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,36 g, 1,7 mmol). Após purificação [CC – DCM/MeOH (9:1)] obteve-se 0,13 g de um óleo escuro. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 68%.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 1.28 (3H, d,  $J=6.4$  Hz,  $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), 1.32 (3H, d,  $J=6.4$  Hz,  $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), 2.19 (1H, ddt,  $J_1=13.3$  Hz,  $J_2=8.5$  Hz,  $J_3=6.8$  Hz, H-6 $\text{anti}$ ), 2.51 (1H, dddd,  $J_1=13.2$  Hz,  $J_2=8.5$  Hz,  $J_3=7.4$  Hz,  $J_4=4.4$  Hz, H-6 $\text{sin}$ ), 2.79-2.94 (1H, m, H-5 $\text{anti}$ ), 3.11 (1H, ddd,  $J_1=16.3$  Hz,  $J_2=8.9$  Hz,  $J_3=4.4$  Hz, H-5 $\text{sin}$ ), 3.38-3.55 (1H, m,  $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), 7.02 (1H, sl, NH), 7.15 (1H, dd,  $J_1=7.6$  Hz,  $J_2=4.9$  Hz, H-3), 7.57 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, H-4), 8.42 (1H, d,  $J=4.9$  Hz, H-2)

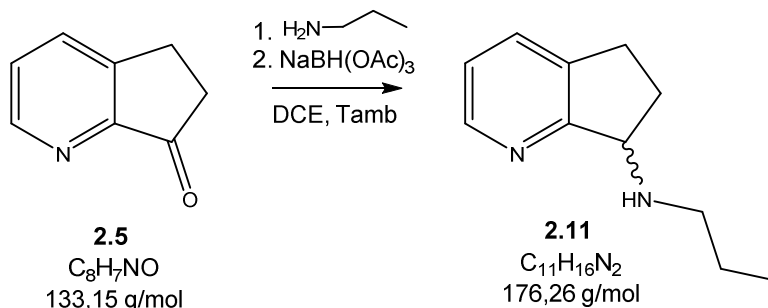
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 21.67 ( $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), 21.80 ( $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), 28.17 (C-5), 30.83 (C-6), 47.86 ( $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), 59.67 (C-7), 122.86 (C-3), 133.06 (C-4), 137.28 (C-4a), 147.83 (C-2), 162.42 (C-7a)

**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2 + \text{H}]^+$  177.13, obtido 177.13

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (DCM/MeOH, 9:1)



**f) Síntese da (±)-*N*-isopropil-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ilamina [(±)-2.10]**



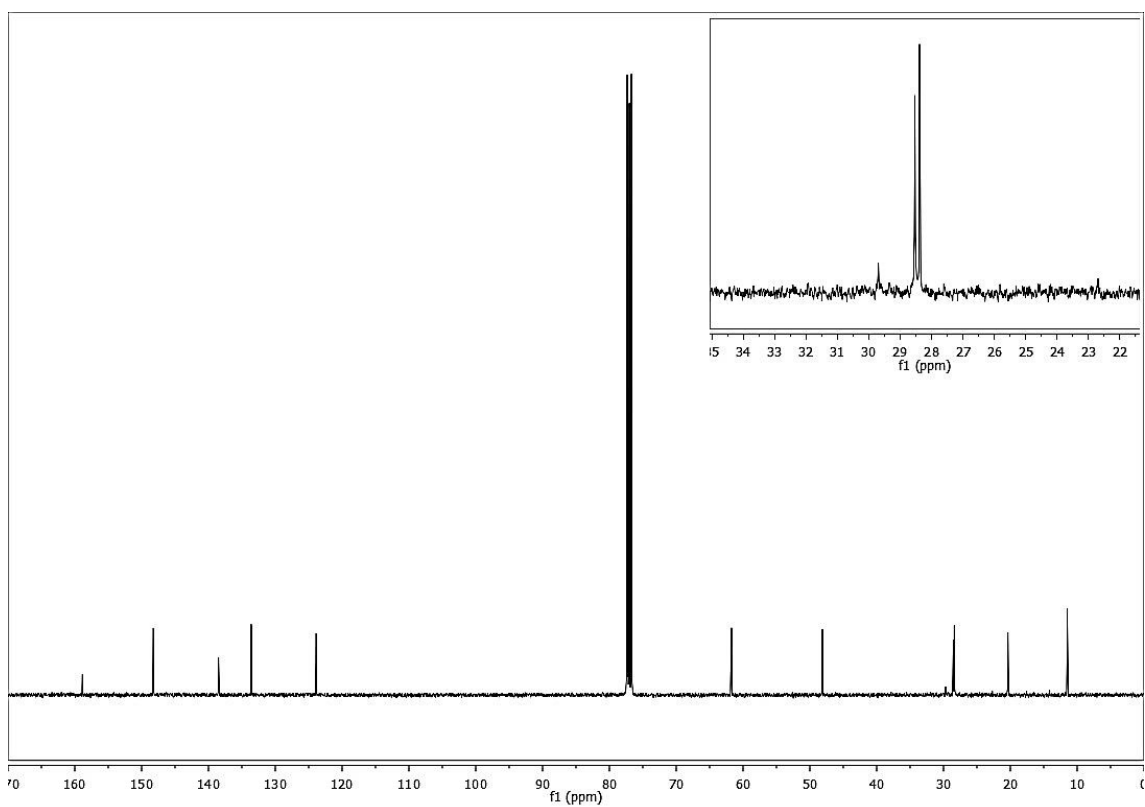
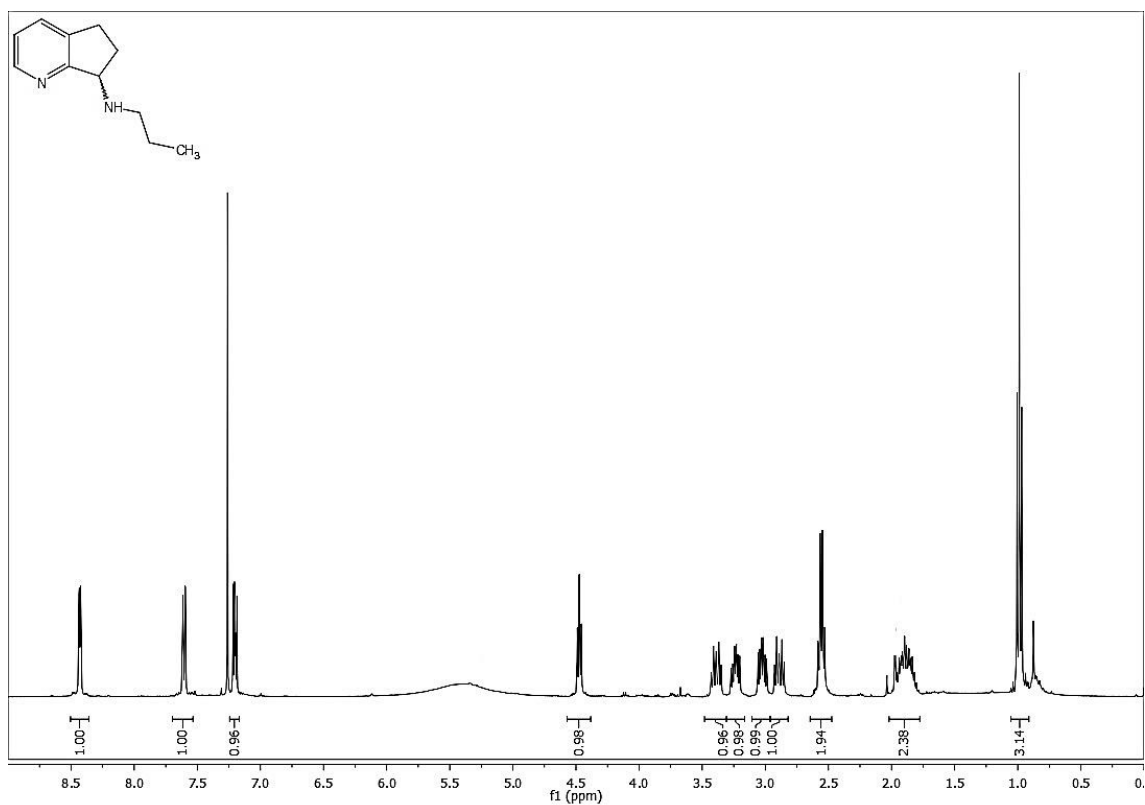
Seguiu-se o mesmo procedimento descrito para a síntese de **2.7** (método C). A partir de 0,150 g de **2.5** (1,13 mmol), na presença de *n*-propilamina (0,14 mL, 1,7 mmol) e  $\text{NaBH(OAc)}_3$  (0,36 g, 1,7 mmol). Após purificação [CC – DCM/MeOH (9:1)] obteve-se 0,157 g de um óleo escuro. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 79%.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 0.99 (1H, t,  $J=7.4$  Hz,  $\text{NHCHHHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.76-2.02 (2H, m,  $\text{NHCHHHCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.45-2.64 (2H, m,  $\text{H}_2-6$ ), 2.89 (1H, dt,  $J_1=16.4$  Hz,  $J_2=6.9$  Hz,  $\text{H-5}_{anti}$ ), 3.02 (1H, ddd,  $J_1=12.0$  Hz,  $J_2=10.3$  Hz,  $J_3=5.6$  Hz,  $\text{NHCHHCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.24 (1H, ddd,  $J_1=11.8$  Hz,  $J_2=10.4$  Hz,  $J_3=5.7$  Hz,  $\text{NHCHHCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.39 (1H, dt,  $J_1=15.6$  Hz,  $J_2=7.4$  Hz,  $\text{H-5}_{sin}$ ), 5.38 (1H, sl, NH), 4.47 (1H, t,  $J=6.3$  Hz,  $\text{H-7}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J_1=7.7$  Hz,  $J_2=4.8$  Hz,  $\text{H-3}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=7.7$  Hz,  $\text{H-4}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=4.8$  Hz,  $\text{H-2}$ )

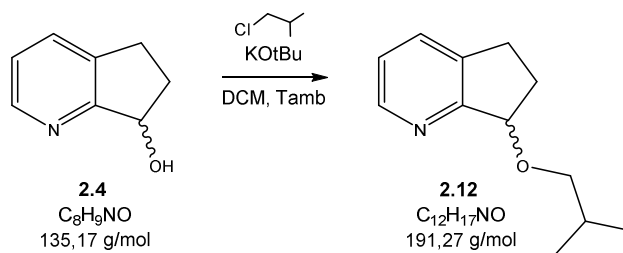
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$ (ppm):** 11.48 ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.36 ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.38 (C-5), 28.53 (C-6), 48.12 ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 61.72 (C-7), 123.87 (C-3), 133.60 (C-4), 138.49 (C-4a), 148.24 (C-2), 158.86 (C-7a), 21.67 ( $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), 21.80 ( $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), 28.17 (C-5), 30.83 (C-6), 47.86 ( $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), 59.67 (C-7), 122.86 (C-3), 133.06 (C-4), 137.28 (C-4a), 147.83 (C-2), 162.42 (C-7a)

**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2 + \text{H}]^+$  177.13, obtido 177.14

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (DCM/MeOH, 9:1)



**g) Síntese da (±)-7-isobutóxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridina [(±)-2.12]**



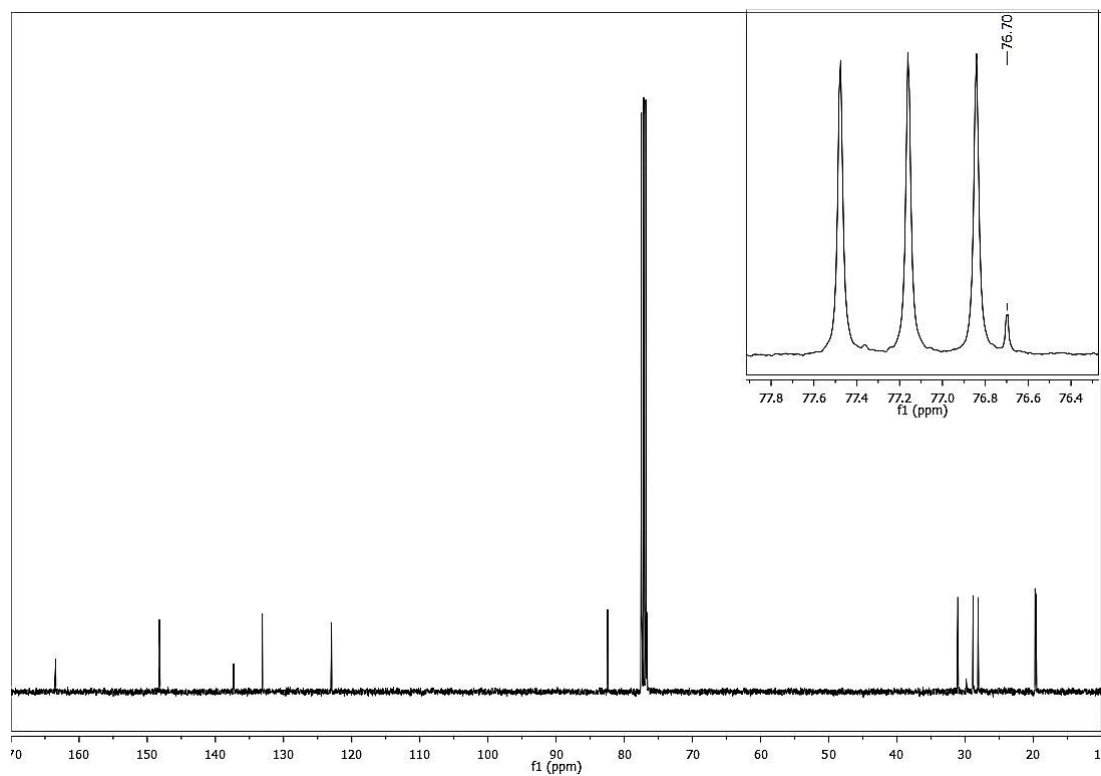
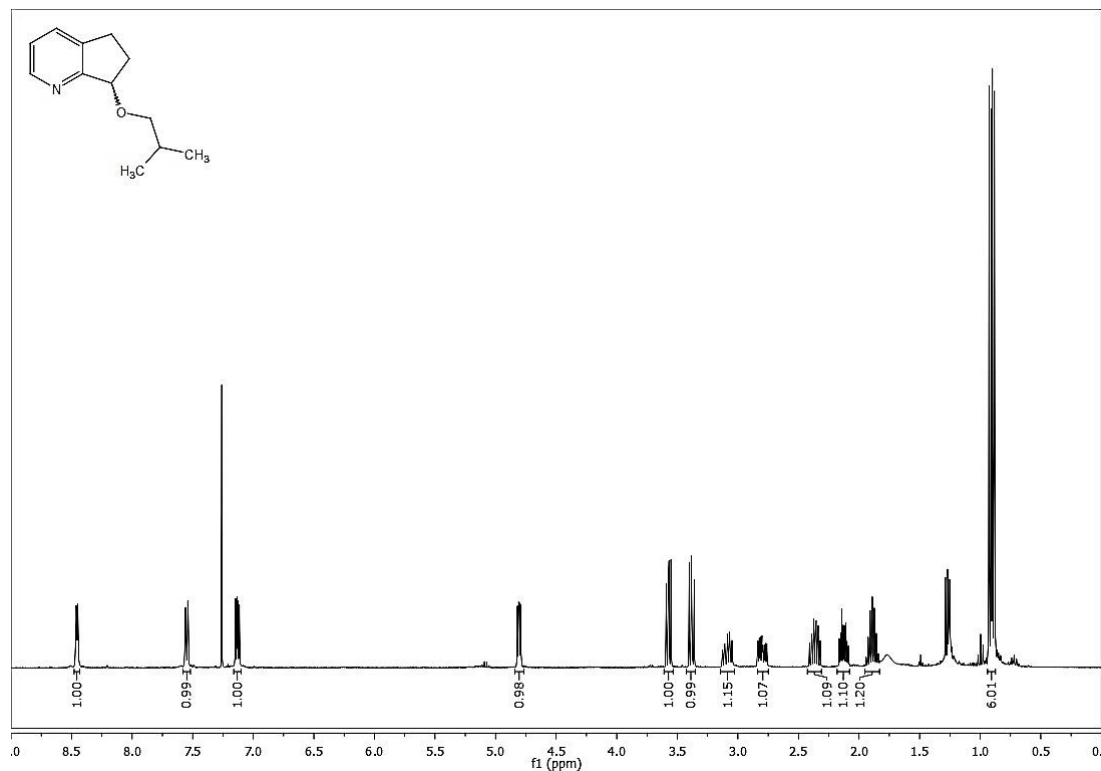
Num balão de fundo redondo, isolado do meio sob atmosfera de argon, preparou-se uma solução de **2.4** (58,0 mg, 0,429 mmol) em DCM anidro (5 mL) sobre a qual foram adicionados 0,1 mL de cloreto de *tert*-butilo (0,9 mmol) e 0,105 g de KO<sup>t</sup>Bu (0,936 mmol). O sistema foi mantido em agitação sob atmosfera inerte. Terminada a reação (TLC), adicionaram-se 20 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com DCM (3 x 20 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (20 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (20 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. O crude obtido após evaporação do solvente foi purificado por CC. Eluindo-se com AcOEt, foram reunidas as alíquotas referentes à fração com R<sub>f</sub> 0,63 (AcOEt) que forneceram, após eliminação do solvente, 8 mg de um óleo escuro. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 10%.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 0.89 (1H, d, *J*=6.6 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 0.92 (1H, d, *J*=6.6 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 1.89 (1H, hep, *J*=6.6 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 2.13, (1H, dddd, *J*<sub>1</sub>=13.4 Hz, *J*<sub>2</sub>=8.5 Hz, *J*<sub>3</sub>=4.7 Hz, *J*<sub>4</sub>=3.8 Hz, H-6*anti*), 2.31-2.42 (m, 1H, H-6*sin*), 2.80 (1H, ddd, *J*<sub>1</sub>=16.2 Hz, *J*<sub>2</sub>=8.6 Hz, *J*<sub>3</sub>=4.7 Hz, H-5*anti*), 3.01-3.14 (1H, m, H-5*sin*), 3.38 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=9.1 Hz, *J*<sub>2</sub>=7.1 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 3.57 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=9.1 Hz, *J*<sub>2</sub>=6.4 Hz, OCH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 4.81 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=6.9 Hz, *J*<sub>2</sub>=3.8 Hz, H-7), 7.13 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=7.6 Hz, *J*<sub>2</sub>=4.9 Hz, H-3), 7.55 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-4), 8.45 (1H, d, *J*=4.9 Hz, H-2)

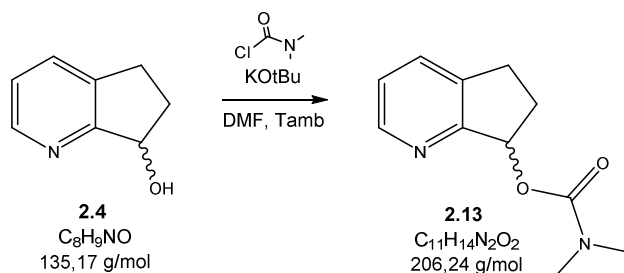
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ(ppm):** 19.57 (OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 19.73(OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 28.09 (C-5), 28.82 (OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 31.05 (C-6),

76.70 ( $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ), 82,43 (C-7), 122.97 (C-3), 133.12 (C-4a), 137.34 (C-4), 148.22 (C-2), 163.43 (C-7a).

$R_f = 0,63$  (AcOEt),



### h) Síntese do (±)-dimetilcarbamato de 6,7-di-hidro-5H-ciclopenta [b]piridin-7-ilo [(±)-2.13]



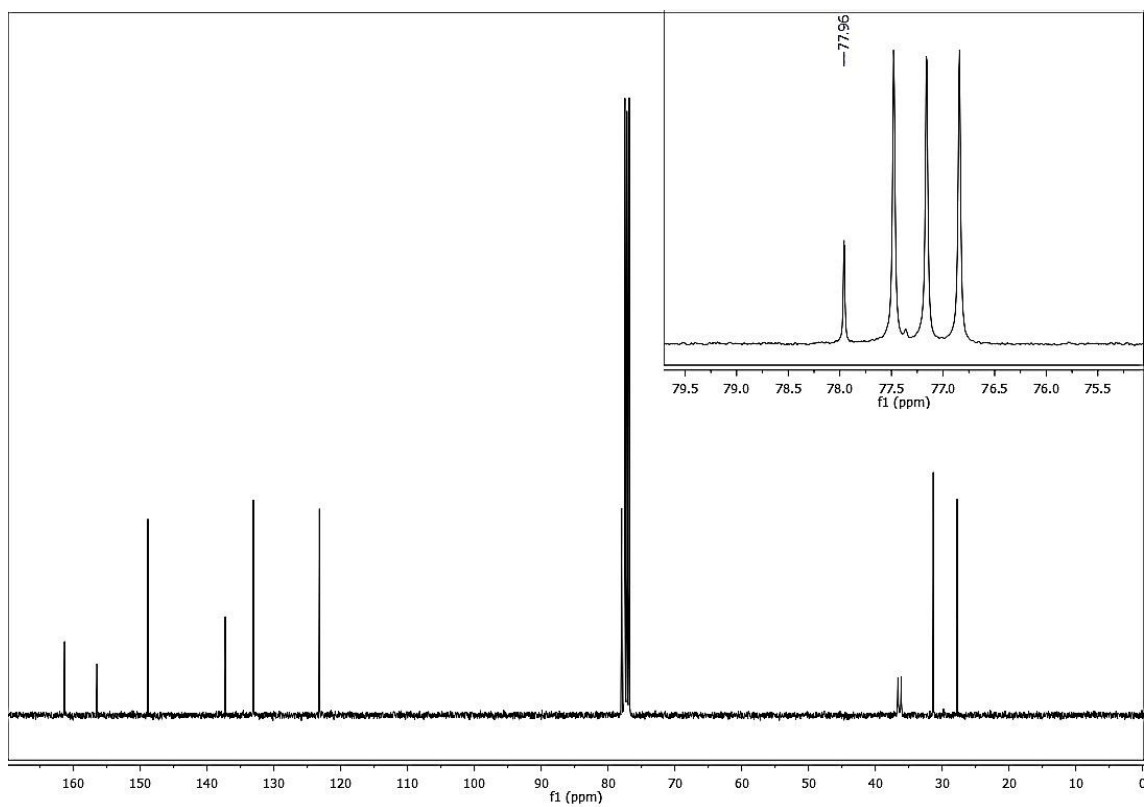
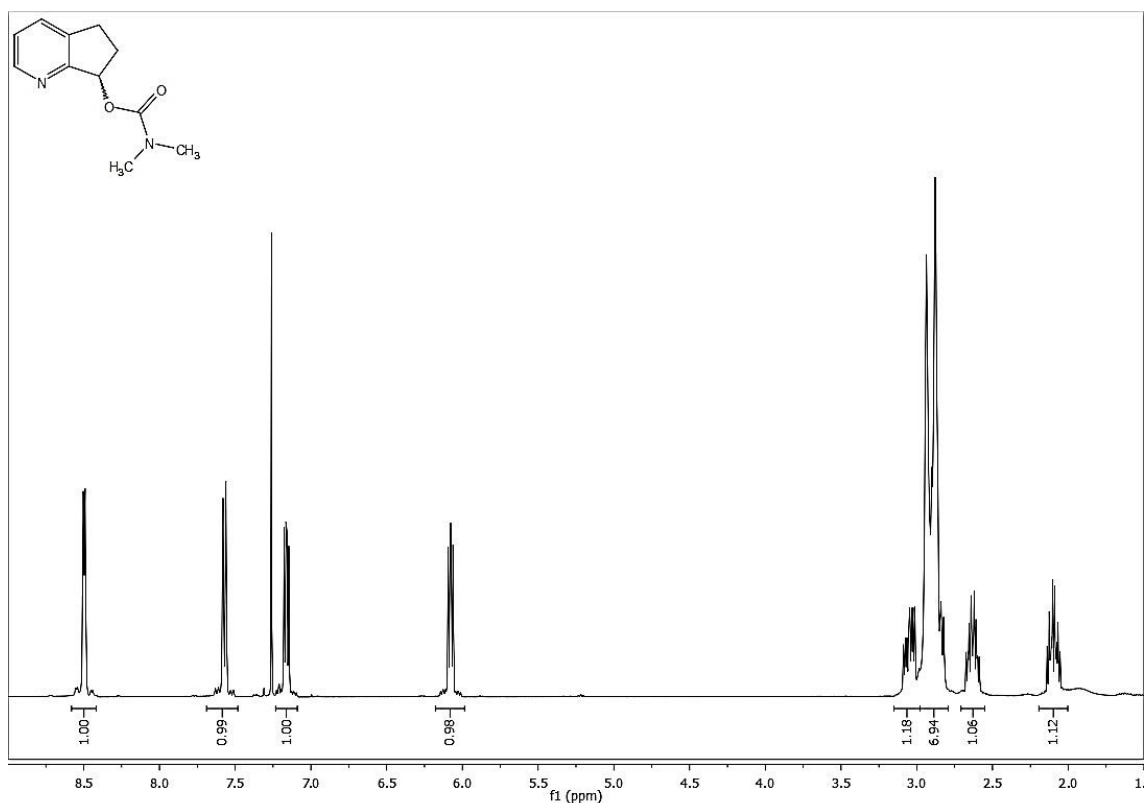
Em um balão de fundo redondo, isolado do meio sob atmosfera de argon, preparou-se uma solução de **2.4** (0,210 g, 1.55 mmol) em DMF anidra (10 mL), sobre a qual foram adicionados 0,21 mL de cloreto de dimetilcarbamoilo (2,3 mmol) e 0,290 g de KOtBu (2,33 mmol). O sistema permaneceu em agitação sob atmosfera inerte durante uma noite. Adicionaram-se solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL) e DCM (50 mL), separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com DCM (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. O crude obtido após eliminação dos solventes foi purificado por CC. Eluindo-se com AcOEt, foram reunidas as alíquotas correspondentes à fração com  $R_f$  0.22 (AcOEt) que forneceram após evaporação do solvente, 0,18 g de um óleo amarelo. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 56%.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 2.10 (1H, ddt,  $J_1=14.0$  Hz,  $J_2=9.0$  Hz,  $J_3=5.3$  Hz, H-*anti*), 2.55 – 2.71 (1H, m, H-6*sin*), 2.80 – 2.99 (7H, m,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  + H-5*anti*), 3.05 (1H, ddd,  $J_1=16.2$  Hz,  $J_2=9.0$  Hz,  $J_3=4.8$  Hz, H-5*sin*), 6.08 (1H, dd,  $J_1=7.5$  Hz,  $J_2=5.3$  Hz, H-7), 7.16 (1H, dd,  $J_1=7.7$  Hz,  $J_2=4.9$  Hz, H-3), 7.57 (1H, d,  $J=7.7$  Hz, H-4), 8.50 (1H, d,  $J=4.7$  Hz, H-2).

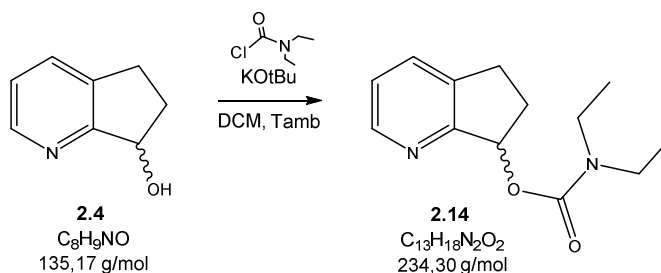
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 27.75 (C-5), 31.33 (C-6), 36.13 ( $\text{NCH}_3$ ), 36.62 ( $\text{NCH}_3$ ), 77.96 (C-7), 123.19 (C-3), 133.09 (C-4), 137.28 (C-4a), 148.86 (C-2), 156.49 (C-7a), 161.33 (C=O).

**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 207,11, obtido: 207,21





**i) Síntese do (±)-dietilcarbamato de 6,7-di-hidro-5H-ciclopenta [b]piridin-7-ilo [(±)-2.14]**



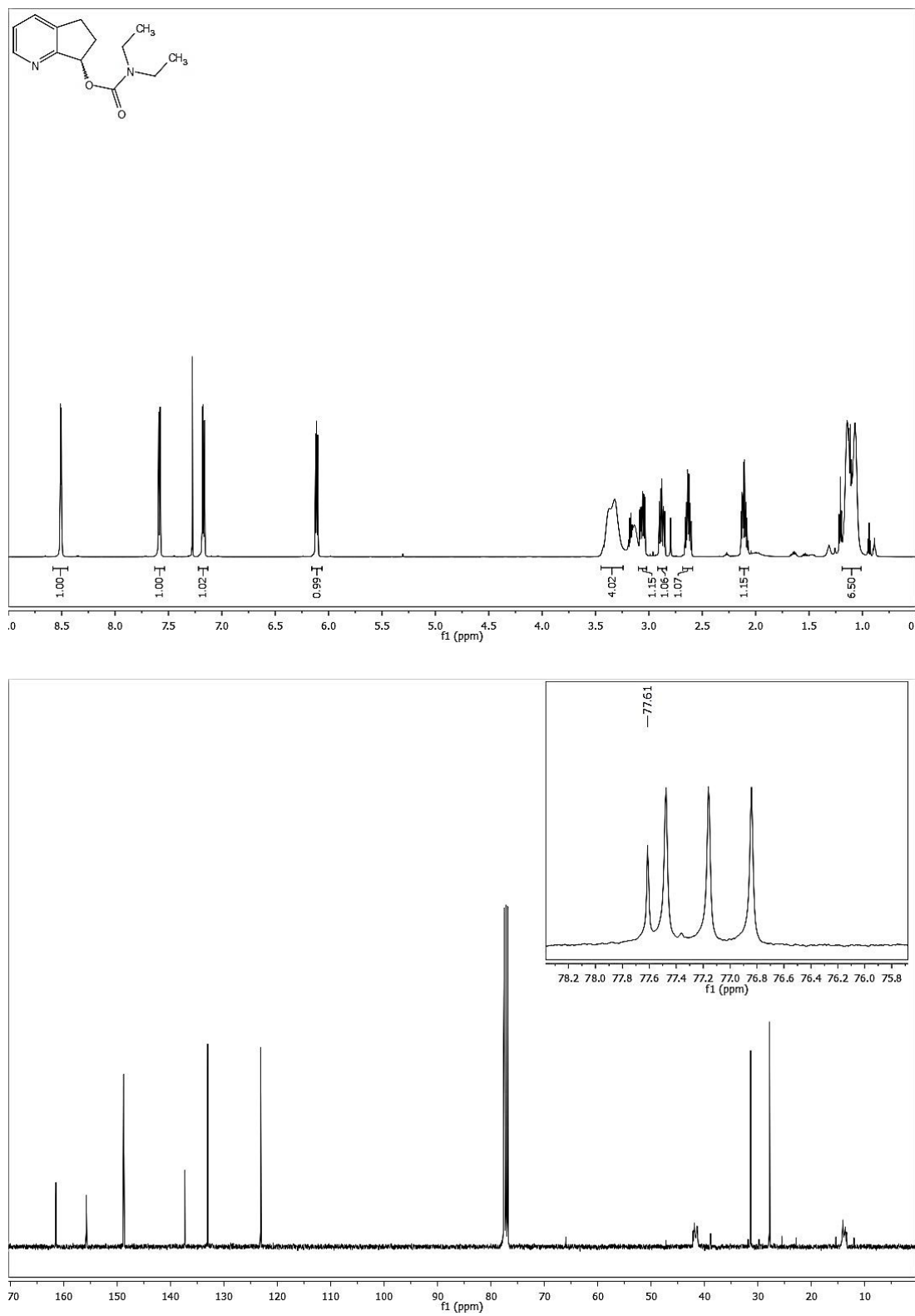
Em um balão de fundo redondo, isolado do meio sob atmosfera de argon, preparou-se uma solução de **2.4** (0,200 g, 1,48 mmol) em DMF anidra (10 mL), sobre a qual foram adicionados 0,28 mL de cloreto de dietilcarbamoilo (2,2 mmol) e 0,280 g de KOtBu (2,49 mmol). O sistema permaneceu em agitação sob atmosfera inerte durante uma noite. Adicionaram-se solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL) e DCM (50 mL), separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com DCM (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. O crude obtido após eliminação dos solventes foi purificado por CC. Eluindo-se com AcOEt, foram reunidas as alíquotas correspondentes à fração com  $R_f$  0,30 (AcOEt) que forneceram após evaporação do solvente 0,17 g de um óleo laranja. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 48%.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 1.04-1.18 (6H, m, 2 x  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.11 (1H, ddt,  $J_1=14.1$  Hz,  $J_2=9.0$  Hz,  $J_3=5.5$  Hz, H-6 $_{anti}$ ), 2.63 (1H, dddd,  $J_1=13.9$  Hz,  $J_2=8.7$  Hz,  $J_3=7.4$  Hz,  $J_4=5.0$  Hz, H-6 $_{sin}$ ), 2.88 (1H, ddd,  $J_1=15.7$  Hz,  $J_2=8.6$  Hz,  $J_3=6.1$  Hz, H-5 $_{anti}$ ), 3.06 (1H, ddd,  $J_1=16.3$  Hz,  $J_2=9.0$  Hz,  $J_3=5.0$  Hz, H-5 $_{sin}$ ), 3.24-3.44 (4H, m, 2 x  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.11 (1H, dd,  $J_1=7.4$  Hz,  $J_2=5.0$  Hz, H-7), 7.17 (1H, dd,  $J_1=7.7$  Hz,  $J_2=4.8$  Hz, H-3), 7.58 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, H-4), 8.51 (1H, d,  $J=4.7$  Hz, H-2).

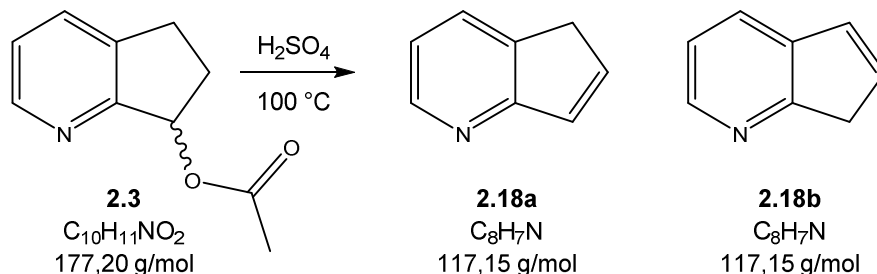
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta(\text{ppm})$ :** 13.65 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.10 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 27.81 (C-5), 31.32 (C-6), 41.38 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 41.87 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 77.61 (C-7), 123.13 (C-3), 133.03 (C-4), 137.33 (C-4a), 148.79 (C-2), 155.80 (C-7a), 161.46 (C=O).

**ESI-MS:** calculado para  $[C_{13}H_{18}N_2O_2 + H]^+$  235,14, obtido 235,28

**Rf** = 0.30 (AcOEt)



j) Síntese de 5*H*-ciclopenta[*b*]piridina (2.18a) e 7*H*-ciclopenta[*b*]piridina (2.18b)



Em um balão de fundo redondo, acoplado a um condensador, foi preparada uma solução de **2.3** (2,18 g, 12,3 mmol) em ácido sulfúrico 98% (5,0 mL, 98 mmol). O sistema foi aquecido aos 100 °C durante 1 hora e deixado arrefecer até a temperatura ambiente. A mistura ácida, foi então vertida para um copo contendo 50 mL de uma solução de NaHO a 10% e gelo, o pH foi corrigido ( $\approx 7$ ) com a adição cautelosa de porções de NaHO. Adicionou-se então DCM (50 mL) e separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com DCM (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente forneceu 1,20 g de um óleo laranja, com forte cheiro a piridina, homogêneo em TLC e virtualmente puro). A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção de ambos os isômeros, proporção 6:4 (5*H*/7*H*), com rendimento de 83%

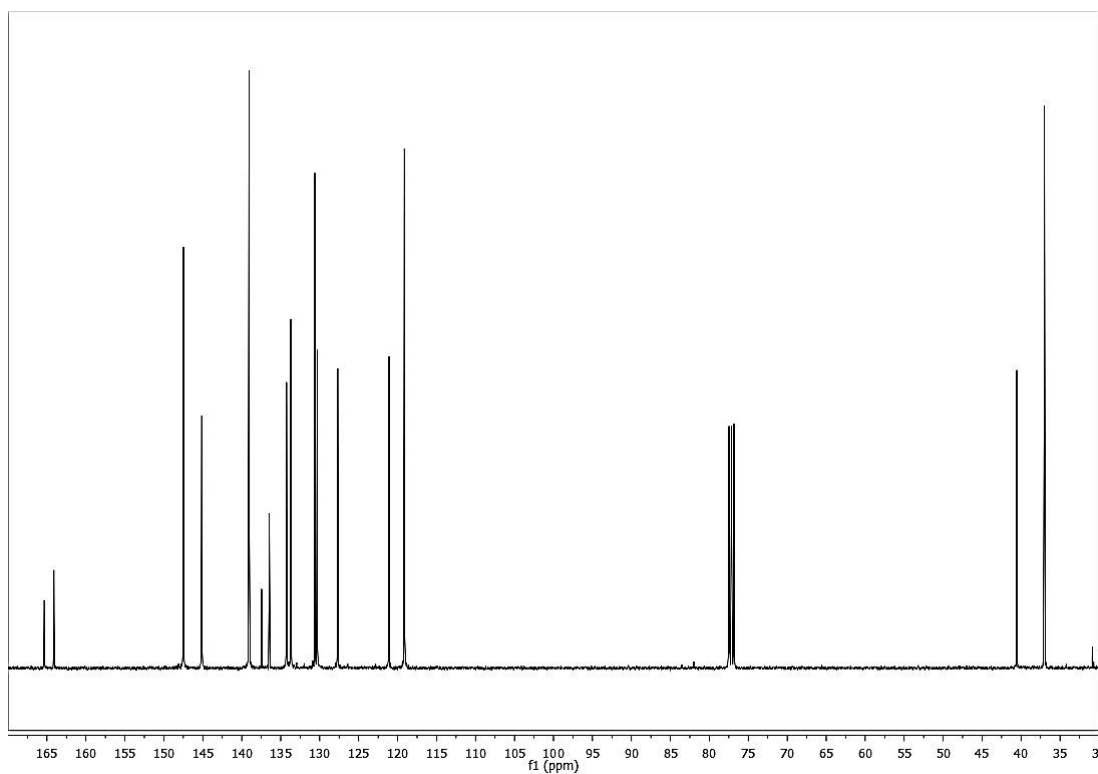
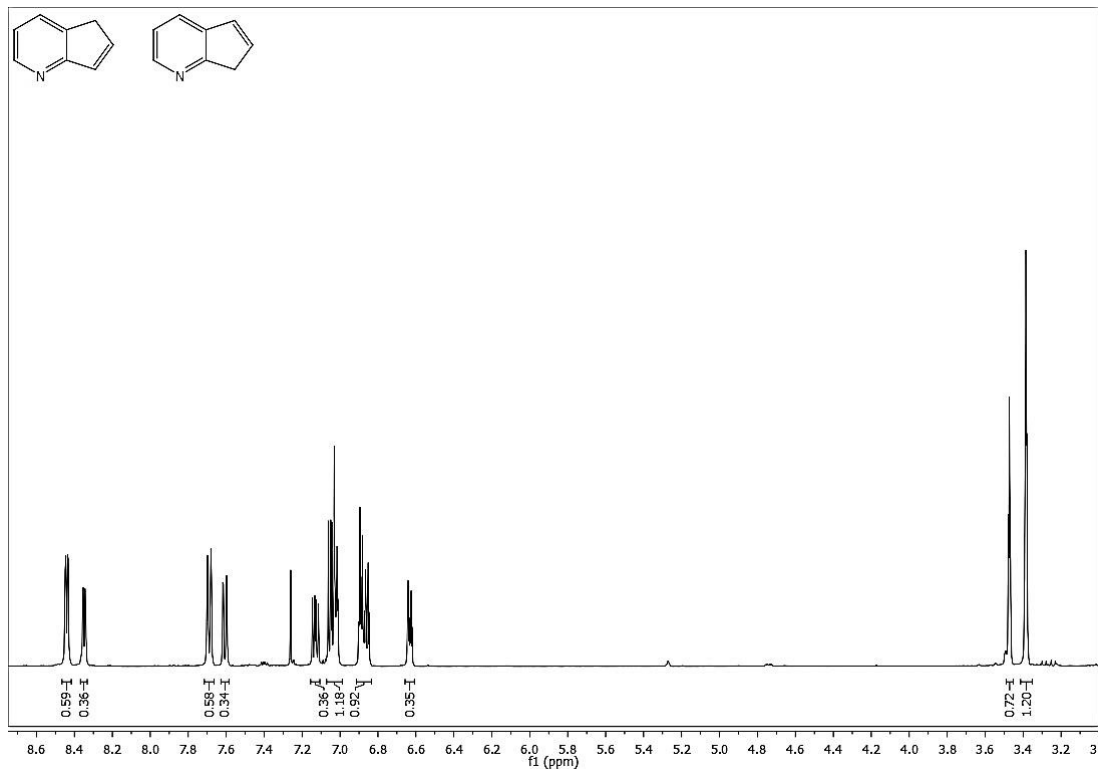
**1.18a** -  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$  400 MHz)  $\delta$  (ppm) = 3.38 (2H, t,  $J=1.8$  Hz, H-5), 6.89 (1H, dt,  $J_1=5.7$  Hz,  $J_2=2.0$  Hz, H-6), 7.01-7.03 (1H, m, H-7), 7.04 (1H, dd,  $J_1=7.6$  Hz,  $J_2=5.2$  Hz, H-3), 7.69 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, H-4), 8.44 (1H, d,  $J_1=5.0$  Hz, H-2)

$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$  100 MHz)  $\delta$  (ppm) = 37.00 (C-5), 119.13 (C-3), 130.62 (C-4), 133.70 (C-7), 136.47 (C-4a), 139.06 (C-6), 147.48 (C-2), 164.12 (C-7a)

**1.18b** -  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$  400 MHz)  $\delta$  (ppm) = 3.47 (2H, t,  $J=1.8$  Hz, H-7), 6.63 (1H, dt,  $J_1=6.0$  Hz,  $J_2=2.0$  Hz, H-6), 6.86 (1H, dt,  $J_1=6.0$  Hz,  $J_2=2.0$  Hz, H-5), 7.13 (1H, dd,  $J_1=7.6$  Hz,  $J_2=5.0$  Hz, H-3), 7.60 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, H-4), 8.35 (1H, d,  $J=5.0$  Hz, H-2);

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$  100 MHz)  $\delta$  (ppm) = 40.53 (C-7), 121.12 (C-3), 127.69 (C-4), 130.32 (C-5), 134.25 (C-4a), 137.46 (C-6), 145.13 (C-2), 165.34 (C-7a).**

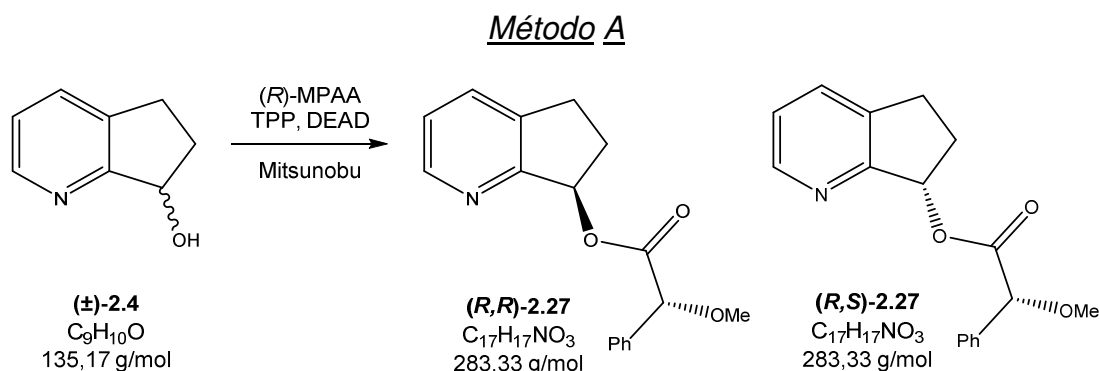
**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N} + \text{H}]^+$  118,15, obtido 118,20



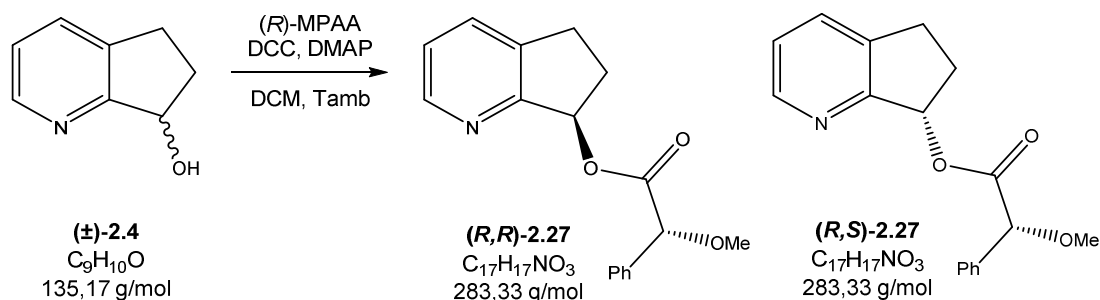
### 2.8.3. Resolução Química do Álcool [(±)-2.4]

#### a) Esterificação de (±)-2.4 com (*R*)-MPAA

Síntese de (*R*)-2-metóxfenilacetato de (*R*)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ilo [(*R,R*)-2.27] e (*R*)-2-metóxfenil-acetato de (*S*)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ilo [(*R,S*)-2.27]



Em um balão de fundo redondo, acoplado a uma ampola de adição e isolado do meio sob atmosfera de árgon, preparou-se uma solução de **2.4** (0,310 g, 2,29 mmol) em DCM anidro (10 mL) sobre a qual foram adicionados (*R*)-MPAA (0,56 g, 3,4 mmol) e TPP (0,89 g, 3,4 mmol). O sistema foi arrefecido em banho de gelo para, de seguida serem adicionados 3,0 mL de uma solução de DEAD em THF (40%, 6,8 mmol). Passadas 16 horas, adicionou-se água ao sistema e separaram-se as fases. Extraiu-se da fase aquosa com DCM (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos foram então lavados com água (50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. O crude obtido após a evaporação do solvente foi purificado por CC. Eluindo-se com uma mistura de hexano/AcOEt (1:4) separaram-se as alíquotas referentes às frações A (*R<sub>f</sub>* 0,54 - AcOEt) e B (*R<sub>f</sub>* 0,47 - AcOEt) que forneceram, após evaporação do solvente 0,23 g e 0,24 g, ambos na forma de sólidos brancos, respetivamente. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção dos produtos com rendimentos de 30% e 31%.

Método B

Em um balão de fundo redondo, isolado do meio sob atmosfera de argon, preparou-se uma solução de **(±)-2.4** (0,720 g, 5,33 mmol) em DCM anidro (20 mL) sobre a qual foram adicionados DCC (1,32 g, 6,39 mmol), *(R)*-MPAA (0,890 g, 5,33 mmol) e quantidades catalíticas de DMAP (5,0 mg). O sistema permaneceu em agitação por 4 h. Finda a reação (TLC), adicionou-se 50 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com DCM (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos foram então lavados com água (50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. O crude obtido após a evaporação do solvente foi purificado por CC. Eluindo-se com uma mistura de hexano/AcOEt (1:4) separaram-se as alíquotas referentes às frações A ( $R_f$  0,54 - AcOEt) e B ( $R_f$  0,47 - AcOEt) que forneceram, após evaporação do solvente 0,53 g e 0,45 g, ambos na forma de sólidos brancos, respetivamente. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção dos produtos com rendimentos de 35% e 30%.

**Fração A**

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm): 2.08 (1H, dddd,  $J_1=14.2$  Hz,  $J_2=9.1$  Hz,  $J_3=5.2$  Hz,  $J_4=4.2$  Hz, H-6 $anti$ ), 2.58 (1H, dddd,  $J_1=14.3$  Hz,  $J_2=8.7$  Hz,  $J_3=7.4$  Hz,  $J_4=5.6$  Hz, H-6 $sin$ ), 2.88 (1H, ddd,  $J_1=16.4$  Hz,  $J_2=8.7$  Hz,  $J_3=5.2$  Hz, H-5 $anti$ ), 3.02-3.14 (1H, m, H-5 $sin$ ), 3.42 (3H, s,  $OCH_3$ ), 4.83 (1H, s,  $OC(O)CH$ ), 6.21 (1H, dd,  $J_1=7.5$  Hz,  $J_2=4.2$  Hz, H-7), 7.11-7.24 (1H, m, H-3), 7.29-7.37 (3H,

m, 2 xH'*meta* e H'*para*), 7.43-7.49 (2H, m, 2 xH'*orto*), 7.58 (1H, d,  $J=8.0$  Hz, H-4), 8.46 (1H, s, H-2).

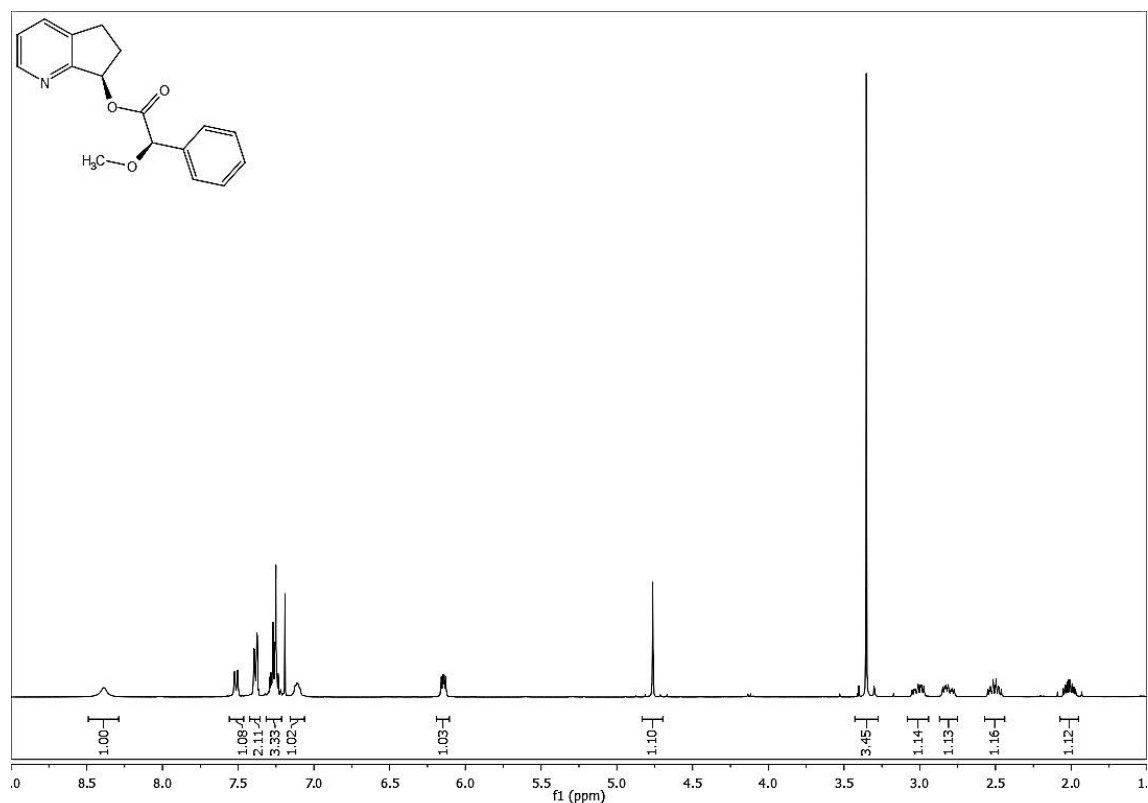
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta(\text{ppm})$ :** 28.04 (C-5), 30.52 (C-6), 57.64 (O- $\text{CH}_3$ ), 78.14 (C-7), 83.01 (OC(O) $\text{CH}$ ), 123.61 (C-3), 127.33 (2 xC'*meta*), 128.65 (2 xC'*orto* e C'*para*), 128.74 (C-4a), 133.27 (C-4), 136.25 (C'*ipso*), 148.78 (C-2), 160.02 (C-7a), 170.69 (OC(O) $\text{CH}$ )

**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$  284.12, obtido 284.34

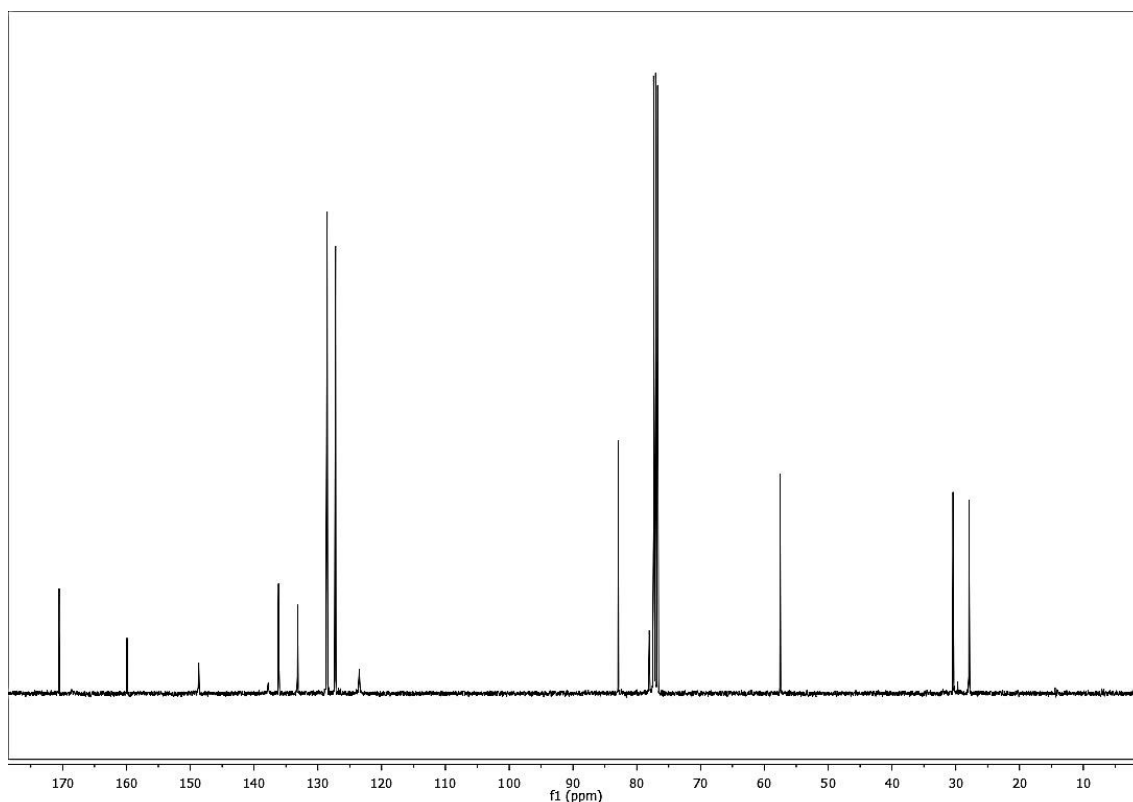
**R<sub>f</sub>** = 0.54 (AcOEt)

$[\alpha]_D^{20} = -34,9^\circ$  (c1,  $\text{CHCl}_3$ )

**p.f.** = 219-224  $^\circ\text{C}$







### Fração B

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 1.73 (1H, dddd,  $J_1=14.3$  Hz,  $J_2=8.6$  Hz,  $J_3=5.7$  Hz,  $J_4=4.6$  Hz, H-6 $\text{anti}$ ), 2.50 (1H, dddd,  $J_1=14.0$  Hz,  $J_2=8.4$  Hz,  $J_3=7.4$  Hz,  $J_4=5.6$  Hz, H-6 $\text{sin}$ ), 2.84 (2H, dtd,  $J = 24.9, 16.5, 5.8$  Hz, H $_2$ -5), 3.45 (3H, s, OCH $_3$ ), 4.86 (1H, s, OC(O)CH), 6.21 (1H, dd,  $J_1=7.4$  Hz,  $J_2=4.6$  Hz, H-7), 7.21 (1H, dd,  $J_1=7.7$  Hz,  $J_2=4.8$  Hz, H-3), 7.28-7.37 (3H, m, 2 xH' $\text{meta}$  e H' $\text{para}$ ), 7.38-7.47 (2H, m, 2 xH' $\text{orto}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.0$  Hz, H-4), 8.51 (1H, s, H-2).

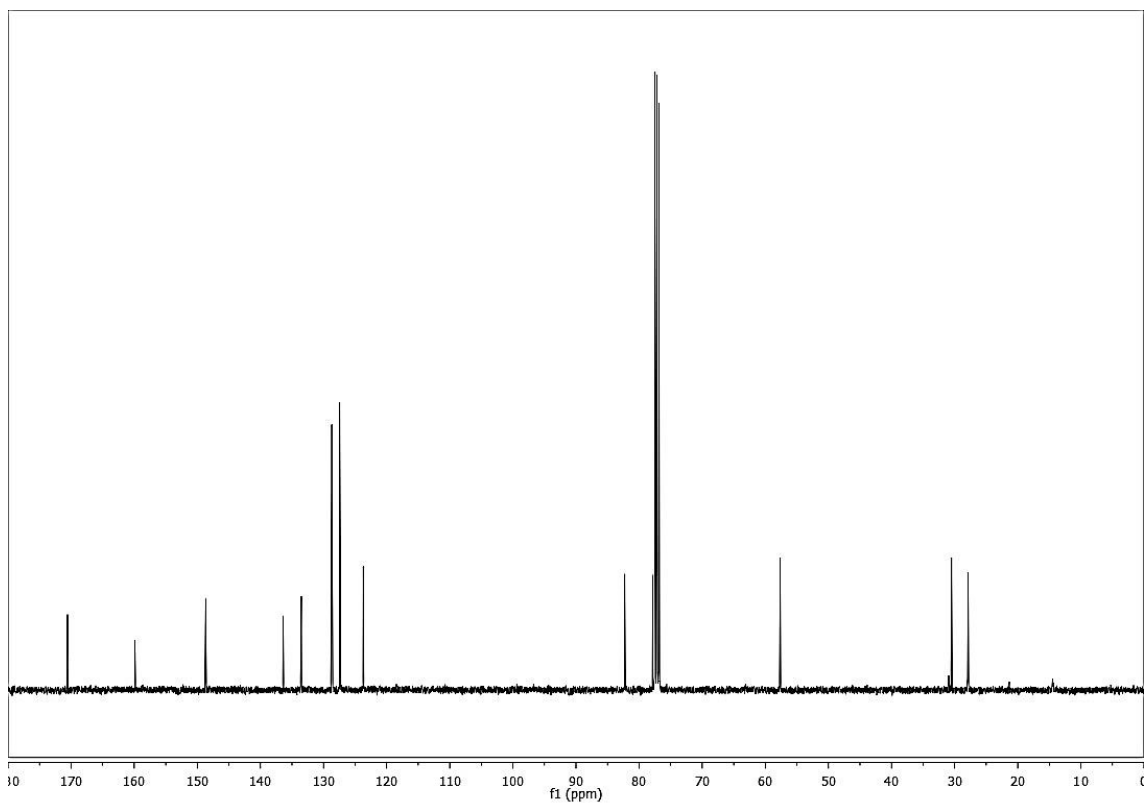
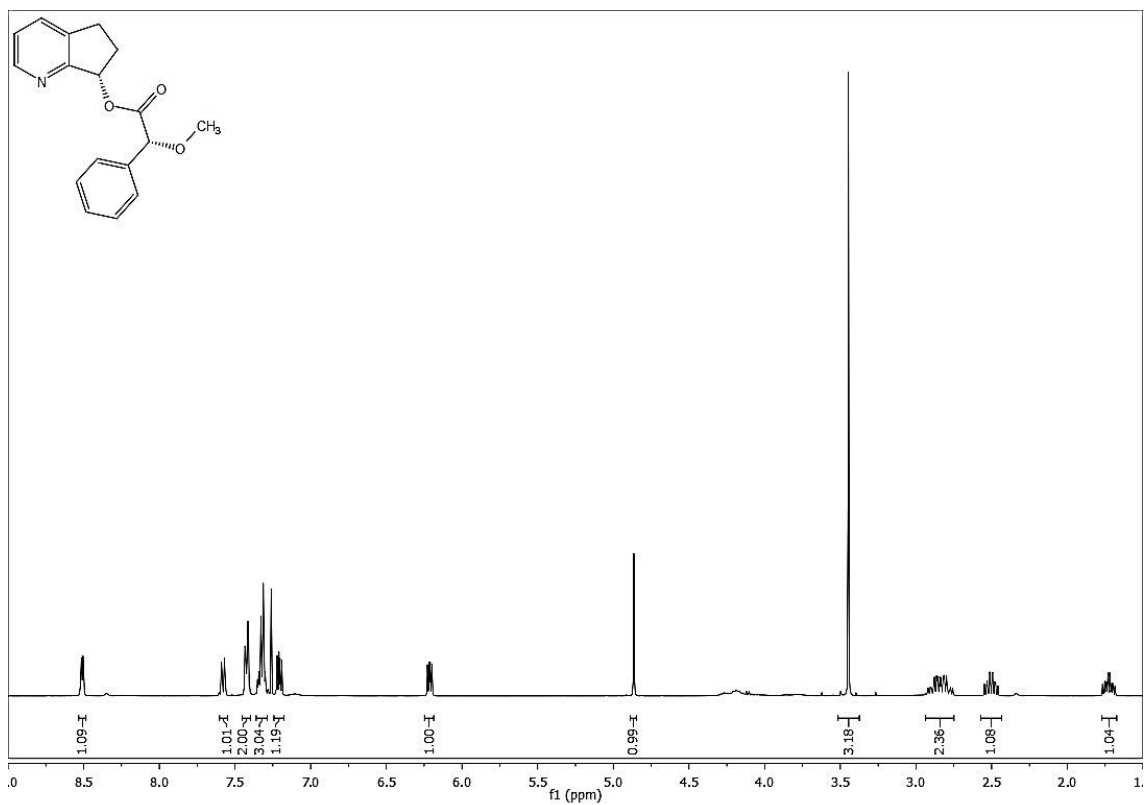
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta(\text{ppm})$ :** 27.86 (C-5), 30.50 (C-6), 57.64 (O-CH $_3$ ), 77.86 (C-7), 82.28 (OC(O)CH), 123.70 (C-3), 127.44 (2 xC' $\text{meta}$ ), 128.68 (2 xC' $\text{orto}$  e C' $\text{para}$ ), 128.75 (C-4a), 133.53 (C-4), 136.39 (C' $\text{ipso}$ ), 148.67 (C-2), 159.89 (C-7a), 170.57 (OC(O)CH)

**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$  284.12, obtido 284.17

**R $_f$**  = 0.43 (AcOEt)

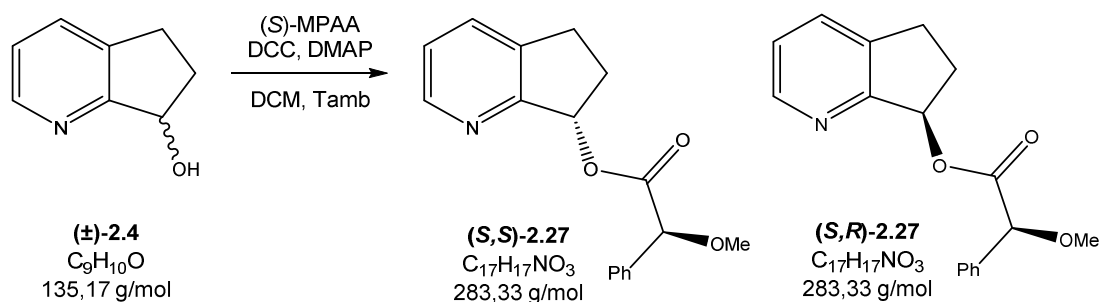
**$[\alpha]_D^{20}$**  = + 23,2 ° (c1, CHCl $_3$ )

p.f. = 219-221 °C



### b) Esterificação de ( $\pm$ )-2.4 com (S)-MPAA

Síntese de (S)-2-metóxfenilacetato de (S)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ilo [(**S,S**)-2.27] e (S)-2-metóxfenil-acetato de (R)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta [b]piridin-7-ilo [(**S,R**)-2.27]



Seguiu-se o mesmo procedimento descrito para a síntese de (**R,R**)-2.27 e (**R,S**)-2.27, a partir de 0,229 g de ( $\pm$ )-2.4 (1,69 mmol), 0,419 g de DCC (2,03 mmol), 0,281 g de (S)-MPAA (1,69 mmol) e DMAP em quantidades catalíticas (5,0 mg). Após purificação [CC – hexano/AcOEt (1:4)], obtiveram-se duas frações, constituídas por sólidos brancos, A ( $R_f$  0,54 - AcOEt) e B ( $R_f$  0,47 - AcOEt) perfazendo 0,16 g e 0,18 g, respetivamente. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção dos produtos com rendimentos de 32% e 38%.

#### Fração A

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 2.08 (1H, dddd,  $J_1=14.2$  Hz,  $J_2=8.8$  Hz,  $J_3=5.2$  Hz,  $J_4=4.3$  Hz, H-6 $anti$ ), 2.58 (1H, dddd,  $J_1=14.3$  Hz,  $J_2=8.8$  Hz,  $J_3=7.5$  Hz,  $J_4=5.6$  Hz, H-6 $sin$ ), 2.88 (1H, ddd,  $J_1=16.3$  Hz,  $J_2=8.8$  Hz,  $J_3=5.2$  Hz, H-5 $anti$ ), 3.03-3.14 (1H, m, H-5 $sin$ ), 3.43 (3H, s,  $OCH_3$ ), 4.84 (1H, s,  $OC(O)CH$ ), 6.22 (1H, dd,  $J_1=7.5$  Hz,  $J_2=4.3$  Hz, H-7), 7.18 (1H, dd,  $J_1=7.7$  Hz,  $J_2=4.8$  Hz, H-3), 7.28-7.39 (3H, m, 2 xH' $meta$  e H' $para$ ), 7.42-7.49 (2H, m, 2 xH' $orto$ ), 7.59 (1H, d,  $J=8.0$  Hz, H-4), 8.45 (1H, s, H-2).

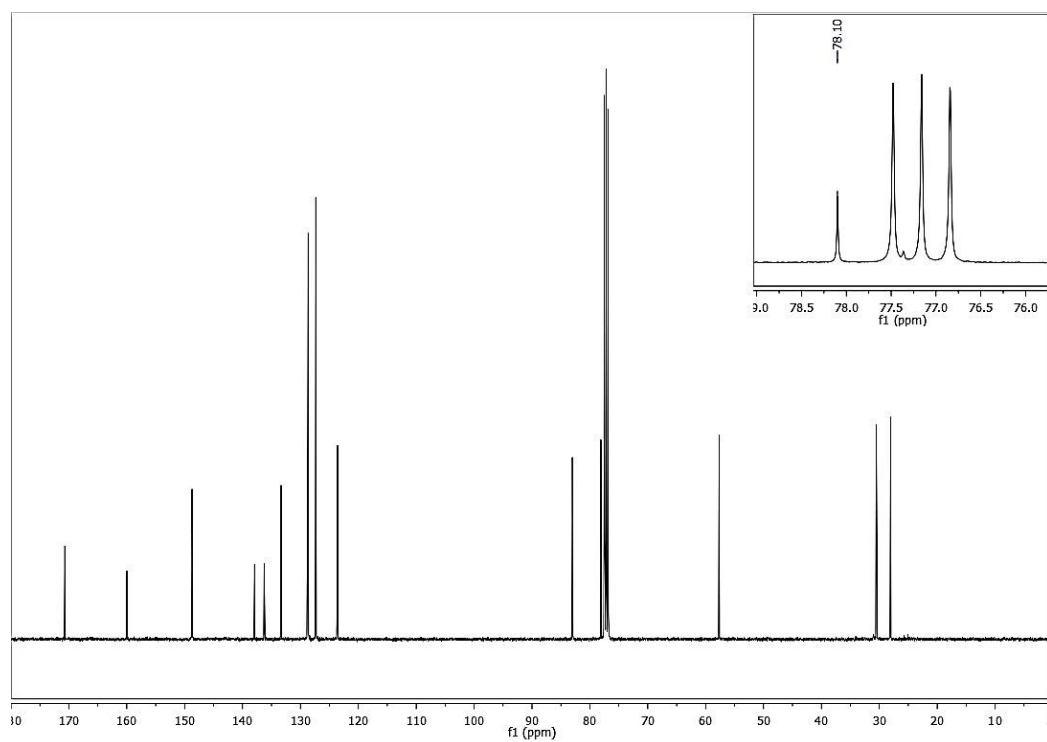
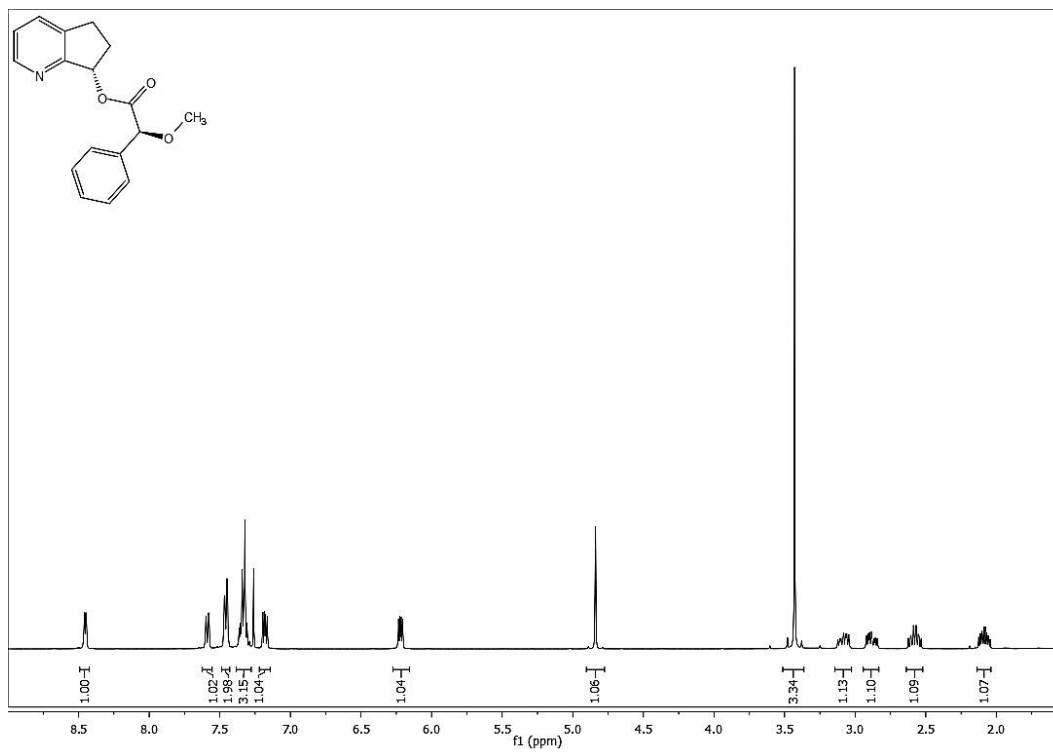
**$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$ (ppm):** 28.05 (C-5), 30.53 (C-6), 57.67 ( $O-CH_3$ ), 78.10 (C-7), 83.02 ( $OC(O)CH$ ), 123.60 (C-3), 127.34 (2 xC' $meta$ ), 128.66 (2 xC' $orto$  e C' $para$ ), 128.74 (C-4a), 133.36 (C-4), 137.92 (C' $ipso$ ), 148.71 (C-2), 169.99 (C-7a), 170.69 ( $OC(O)CH$ )

**ESI-MS:** calculado para  $[C_{17}H_{17}NO_3 + H]^+$  284.12, obtido 284.41

**R<sub>f</sub>** = 0.54 (AcOEt)

**$[\alpha]_D^{20}$**  = + 35,1 ° (c1, CHCl<sub>3</sub>)

**p.f.** = 220-224 °C



### **Fração B**

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 1.73 (1H, dddd,  $J_1=14.2$  Hz,  $J_2=8.6$  Hz,  $J_3=5.7$  Hz,  $J_4=4.5$  Hz, H-6 $\text{anti}$ ), 2.50 (1H, dddd,  $J_1=14.1$  Hz,  $J_2=8.4$  Hz,  $J_3=7.3$  Hz,  $J_4=5.6$  Hz, H-6 $\text{sin}$ ), 2.75-2.93 (2H, m, H<sub>2</sub>-5), 3.45 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.86 (1H, s, OC(O)CH), 6.21 (1H, dd,  $J_1=7.4$  Hz,  $J_2=4.6$  Hz, H-7), 7.20 (1H, dd,  $J_1=7.7$  Hz,  $J_2=4.8$  Hz, H-3), 7.29-7.36 (3H, m, 2 xH' $\text{meta}$  e H' $\text{para}$ ), 7.39-7.46 (2H, m, 2 xH' $\text{orto}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=7.8$  Hz, H-4), 8.51 (1H, d,  $J=5.0$  Hz, H-2).

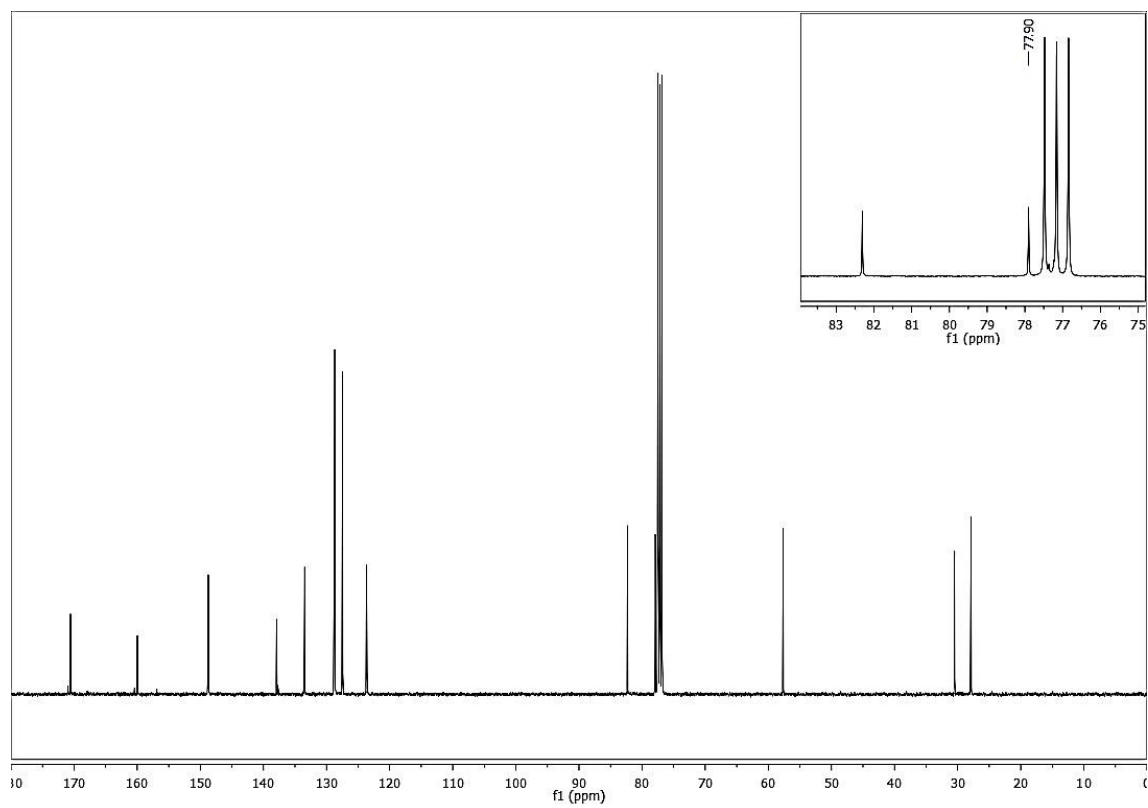
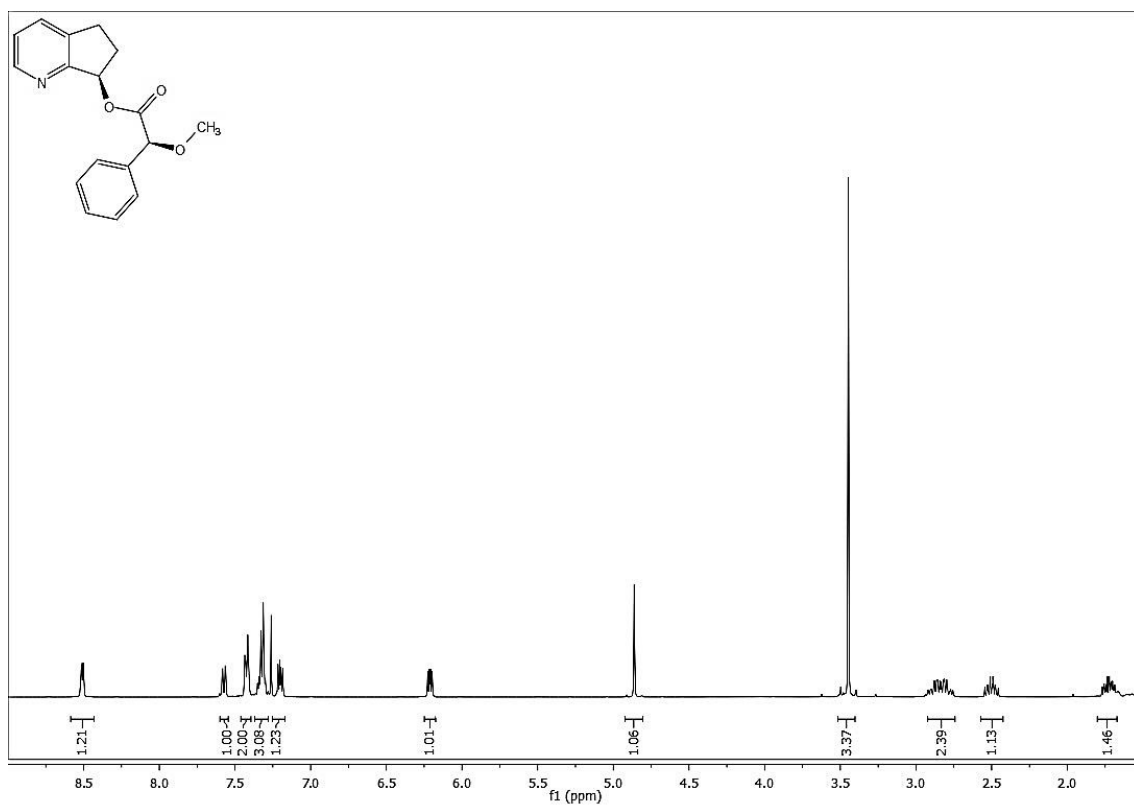
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta(\text{ppm})$ :** 27.86 (C-5), 30.50 (C-6), 57.64 (O-CH<sub>3</sub>), 77.90 (C-7), 82.31 (OC(O)CH), 123.67 (C-3), 127.45 (2 xC' $\text{meta}$ ), 128.68 (2 xC' $\text{orto}$  e C' $\text{para}$ ), 128.75 (C-4a), 133.46 (C-4), 137.92 (C' $\text{ipso}$ ), 148.75 (C-2), 159.96 (C-7a), 170.57 (OC(O)CH)

**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$  284.12, obtido 284.16

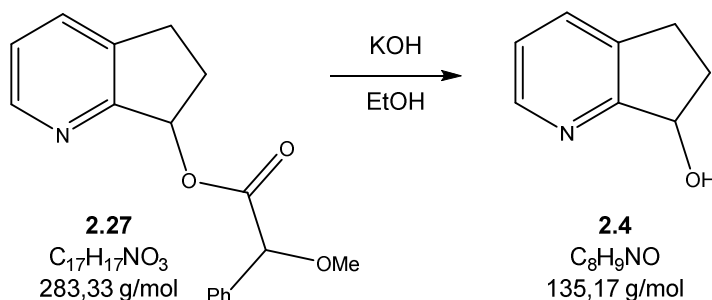
**R<sub>f</sub>** = 0.43 (AcOEt)

**$[\alpha]_D^{20}$**  = - 23,4 ° (c1, CHCl<sub>3</sub>)

**p.f.** = 219-223 °C



**c) Síntese do (*R*)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[*b*]piridin-7-ol [(*R*)-2.4] e do (*S*)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[*b*]piridin-7-ol [(*S*)-2.4]**



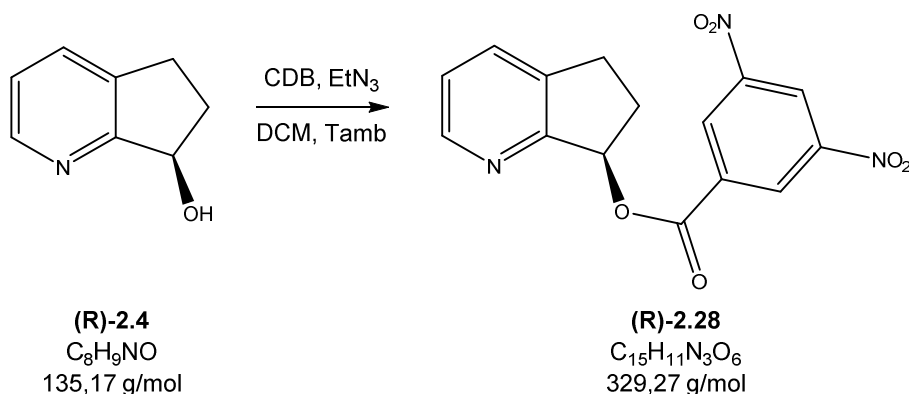
Em um balão de fundo redondo, preparou-se uma solução de (*R,R*)-**2.27** (0,400 g, 1,41 mmol) em EtOH (10 mL) sobre a qual adicionou-se 0,16 g de KHO (2,8 mmol). O sistema permaneceu em agitação durante 2 horas. Finda a reação (TLC), adicionou-se DCM (50 mL) e solução saturada de cloreto de amônio (50 mL), separaram-se as fases. Extraíu-se da fase aquosa com DCM e os extratos orgânicos foram lavados com água (50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. O crude obtido após evaporação do solvente foi purificado em CC. Eluindo-se com AcOEt, foram reunidas as alíquotas referentes à fração de  $R_f$  0,16 (AcOEt) que forneceram após eliminação do solvente, 0,17 g de um sólido escuro.

Seguiu-se o mesmo procedimento descrito acima, a partir dos demais éteres [(*R,S*), (*S,S*) e (*S,R*)-**2.27**]. Os dados quantitativos estão sumarizados na tabela abaixo:

Ésteres		KHO	Álcoois		$\eta$	$[\alpha]_D^{25}$ ( $c_1$ , $CHCl_3$ )
( <i>R,R</i> )- <b>2.27</b>	0,400 g / 1,41 mmol	0,16 g / 2,8 mmol	( <i>R</i> )- <b>2.4</b>	0,17 g / 1,2 mmol	90 %	+ 65,1
( <i>R,S</i> )- <b>2.27</b>	0,400 g / 1,41 mmol	0,16 g / 2,8 mmol	( <i>S</i> )- <b>2.4</b>	0,18 g / 1,3 mmol	93 %	- 65,3
( <i>S,S</i> )- <b>2.27</b>	0,150 g / 0,529 mmol	0,060 g / 1,06 mmol	( <i>S</i> )- <b>2.4</b>	37 mg / 0,27 mmol	84 %	- 65,5
( <i>S,R</i> )- <b>2.27</b>	0,150 g / 0,529 mmol	0,060 g / 1,06 mmol	( <i>R</i> )- <b>2.4</b>	55 mg / 0,41 mmol	87 %	+ 64,9

Em cada um dos ensaios, a análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$ -RMN, ESI-MS e poder rotatório específico permitiu confirmar a obtenção dos compostos (*R*)-**2.4** e (*S*)-**2.4** com os rendimentos elencados na tabela.

**d) Síntese do (*R*)-3,5-dinitrobenzoato de 6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ilo [(*R*)-2.28]**



Em um balão de fundo redondo, isolado do meio sob atmosfera de argon, preparou-se uma solução de (*R*)-2.4 (40 mg, 0,29 mmol) em DCM anidro (5 mL) sobre a qual foram adicionados cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo (0,1 g, 0,4 mmol) e Et<sub>3</sub>N (60 µL, 0,43 mmol). O sistema permaneceu em agitação, sob atmosfera inerte por 3 h. Finda a reação (TLC), adicionaram-se 20 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. Após a separação das fases, extraiu-se da fase aquosa com DCM (3 x 20 mL) e os extratos orgânicos foram lavados com água (20 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (20 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro. O crude amarelado, obtido após a evaporação do solvente, foi purificado por CC [DCM/MeOH (19:1)] e as alíquotas correspondentes à fração com R<sub>f</sub> 0,65 foram reunidas. A eliminação do solvente permitiu obter 91 mg de um sólido cristalino branco. A análise dos dados de espectroscopia de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimentos de 92 %.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ(ppm):** 2.29 (1H, ddt, *J*<sub>1</sub>=14.2 Hz, *J*<sub>2</sub>=8.9 Hz, *J*<sub>3</sub>=5.2 Hz, H-6*anti*), 2.79 (1H, ddt, *J*<sub>1</sub>=13.8 Hz, *J*<sub>2</sub>=8.2 Hz, *J*<sub>3</sub>=5.1, H-6*sin*), 3.02 (1H, ddd, *J*<sub>1</sub>=16.5 Hz, *J*<sub>2</sub>=8.7 Hz, *J*<sub>3</sub>=5.6 Hz, H-5*anti*), 3.22 (1H, ddd, *J*<sub>1</sub>=16.7 Hz, *J*<sub>2</sub>=9.0 Hz, *J*<sub>3</sub>=5.2, H-5*sin*), 6.53 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=7.6 Hz, *J*<sub>2</sub>=4.7 Hz, H-7), 7.20-7.35 (1H, m, H-3), 7.69 (1H, d, *J*=7.7 Hz, H-4), 8.54 (1H, d, *J*=4.7 Hz, H-2), 9.15 (2H, d, *J*=2.2 Hz, 2 x H'*orto*), 9.18-9.24 (1H, m, H'*para*).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ(ppm):** 28.05 (C-5), 30.60 (C-6), 79.96 (C-7), 122.52 (C-3), 124.10 (C'*para*), 129.81 (2 x C'*orto*), 133.61 (C'*ipso*), 134.13 (C-



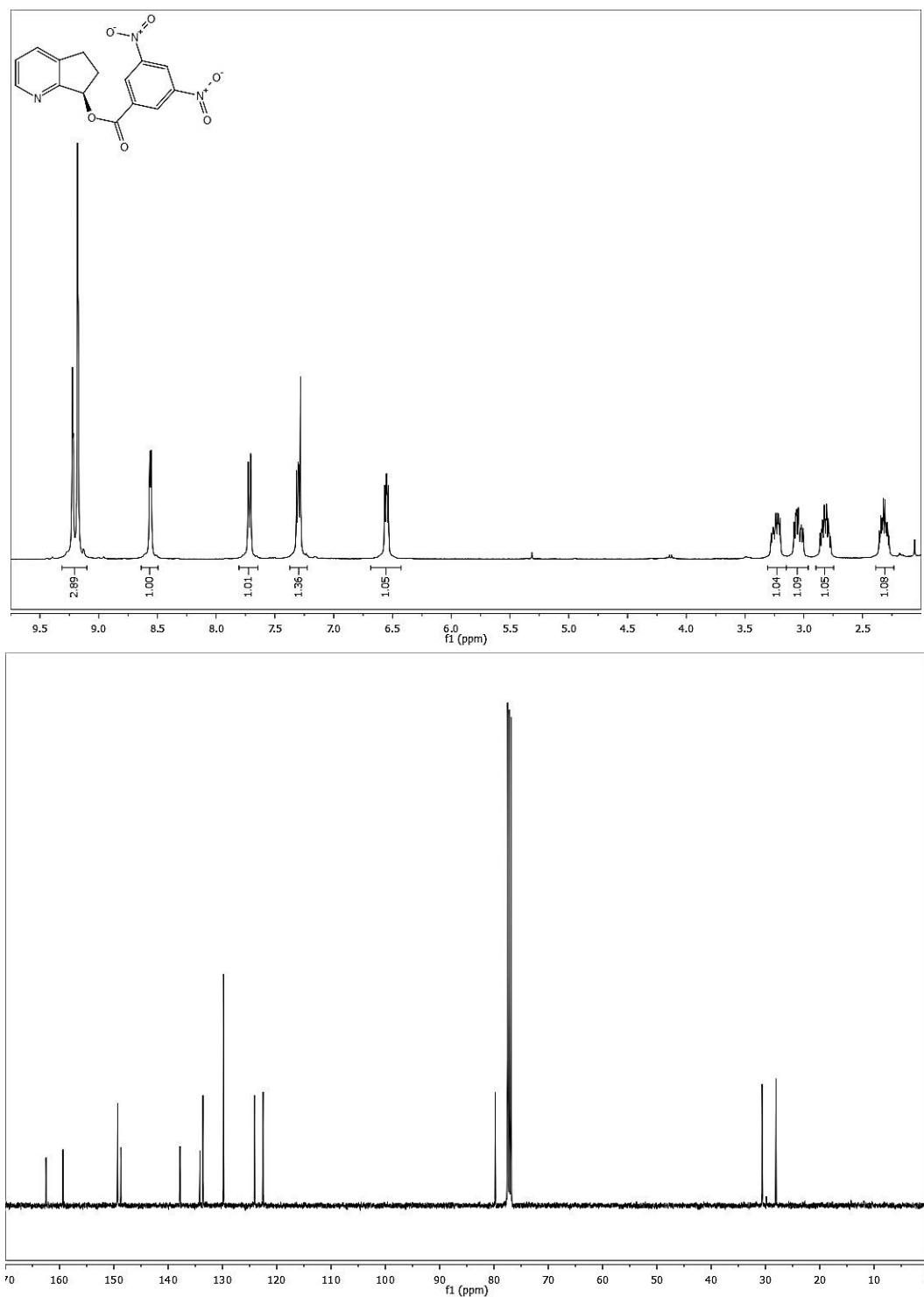
4a), 137.84 (C-4), 148.71 (C-2), 149.30 (2 x C'*meta*), 159.38 (C-7a), 162.47 (OC(O))

**ESI-MS:** calculado para  $[C_{15}H_{11}N_3O_6 + H]^+$  330,06, obtido 330,10

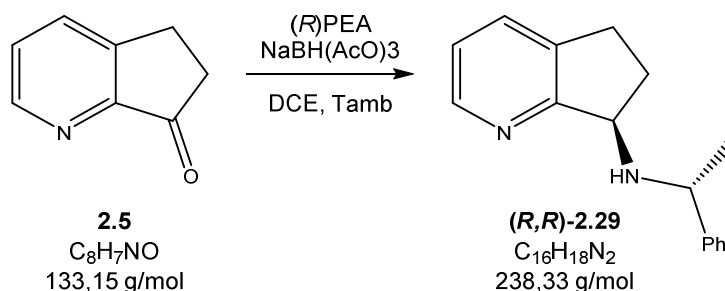
**R<sub>f</sub>** = 0,65 (DCM/MeOH – 19:1)

$[\alpha]_D^{20} = -53,4^\circ$  (c1, CHCl<sub>3</sub>)

**p.f.** = 155-158 °C



**e) Aminoação Redutiva com (*R*)-PEA – Síntese de (*R*)-*N*-((*R*)-1-feniletil)-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ilamina [(*R,R*)-2.29]**



Em um balão de fundo redondo, contendo filtros moleculares e isolado do meio sob atmosfera de argon, preparou-se uma solução de **2.5** (0,300 g, 2.25 mmol) em DCE anidro (20 mL), sobre a qual adicionou-se (*R*)-PEA (0,44 mL, 3,4 mmol). O sistema permaneceu em agitação por 24 horas. Adicionou-se, às porções,  $NaBH(AcO)_3$  (0,720 g, 3,39 mmol) depois do que o sistema foi mantido em agitação por 40 h. Extraiu-se da mistura com DCM (3 x 50 mL), lavando-se os extratos orgânicos com água (2 x 50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL) que foram reunidos e secos sob sulfato de sódio anidro. O crude obtido após evaporação dos solventes foi purificado por CC. Eluindo-se com AcOEt, reuniram-se as alíquotas correspondentes à fração de  $R_f$  0.22 (AcOEt), estas forneceram, após evaporação do solvente, 0,32 g de um óleo escuro. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção da amina maioritária com rendimento de 60%.

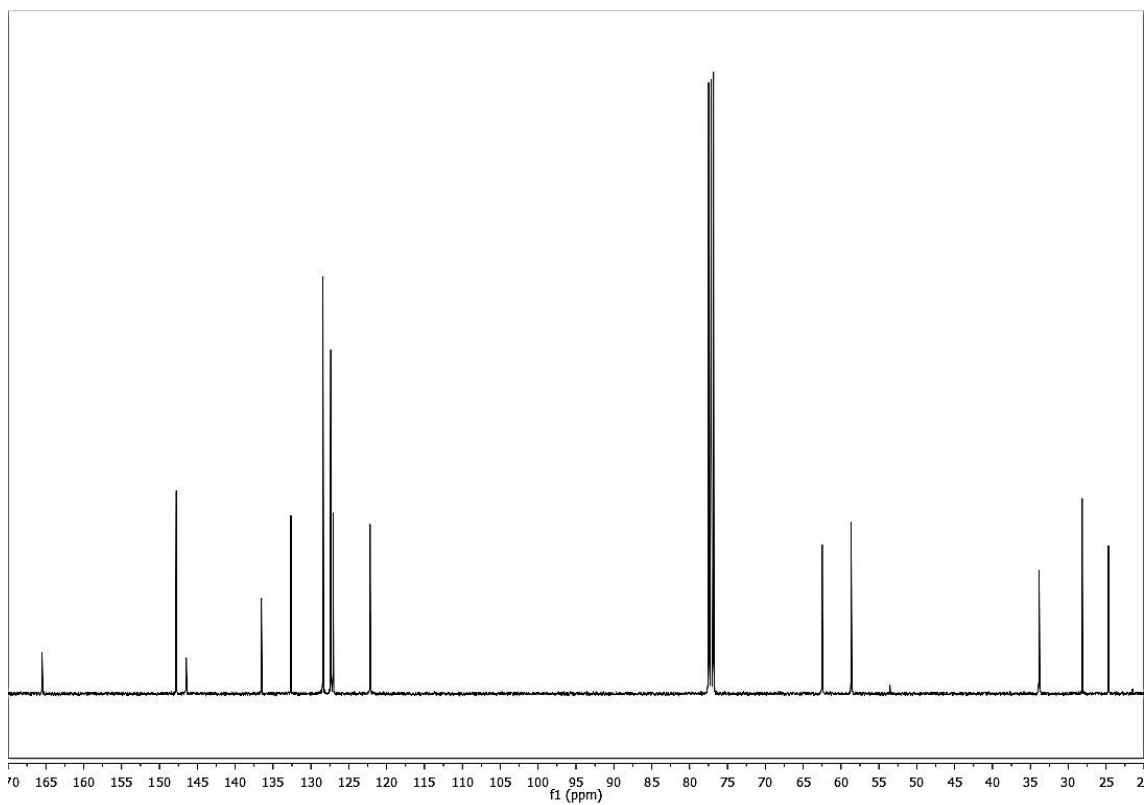
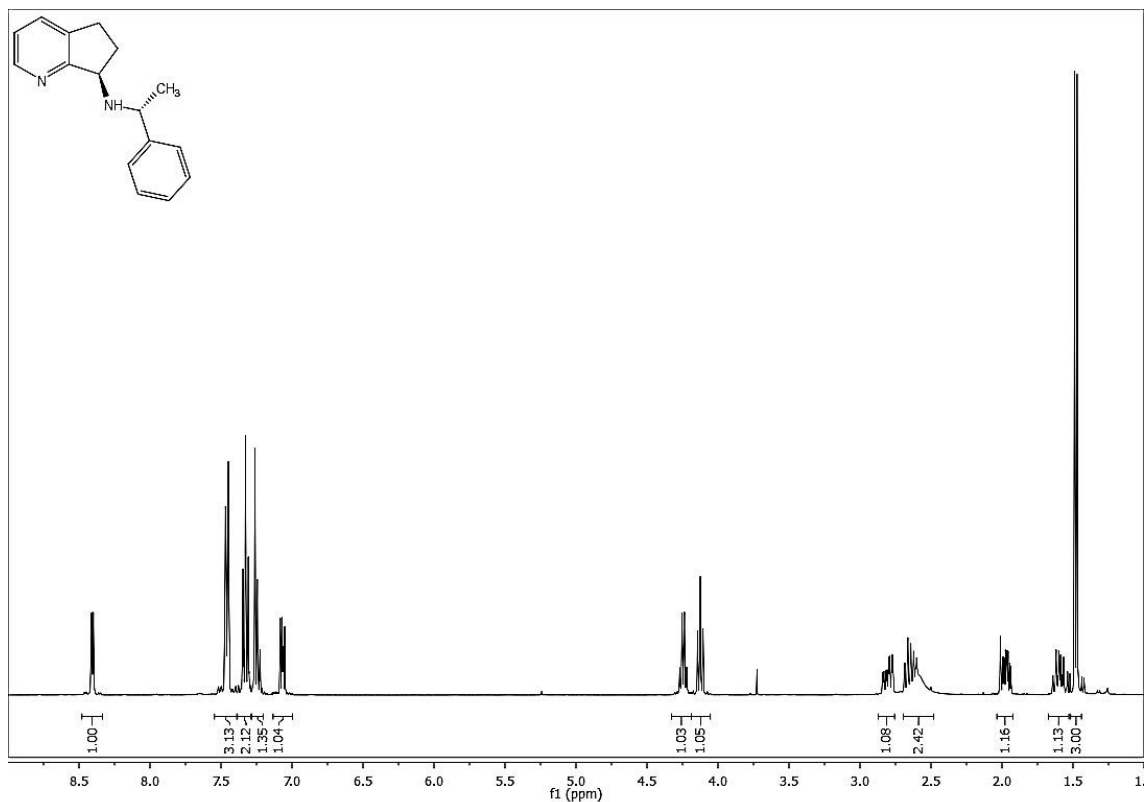
**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 1.48 (3H, d,  $J=6.6$  Hz,  $NHCH(\underline{CH}_3)Ph$ ), 1.51-1.66 (1H, m, H-6 $anti$ ), 1.92-2.02 (1H, m, H-6 $sin$ ), 2.48-2.72 (2H, m + sl, H-5 $anti$  +  $NH$ ), 2.80 (1H, ddd,  $J_1=16.2$  Hz,  $J_2=9.0$  Hz,  $J_3=3.0$  Hz, H-5 $sin$ ), 4.12 (1H, t,  $J=7.7$  Hz, H-7), 4.24 (1H, q,  $J=6.6$  Hz,  $NHCH(\underline{CH}_3)Ph$ ), 7.07 (1H, dd,  $J_1=7.5$  Hz,  $J_2=5.0$  Hz, H-3), 7.21-7.28 (1H, m, H' $para$ ), 7.29-7.39 (2H, m, 2 x H' $meta$ ), 7.44-7.47 (3H, m, 2 x H' $orto$  + H-4), 8.40 (1H, d,  $J=5.0$  Hz, H-2)

**$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$ (ppm):** 24.68 ( $NHCH(\underline{CH}_3)Ph$ ), 28.26 (C-5), 33.84 (C-6), 58.66 ( $NHCH(\underline{CH}_3)Ph$ ), 62.49 (C-7), 122.19 (C-3), 127.06 (C' $para$ ), 127.37 (2 x C' $orto$ ), 128.41 (2 x C' $meta$ ), 132.64 (C-4), 136.54 (C-4a), 146.46 (C' $ipso$ ), 142.77 (C-2), 165.50 (C-7a).

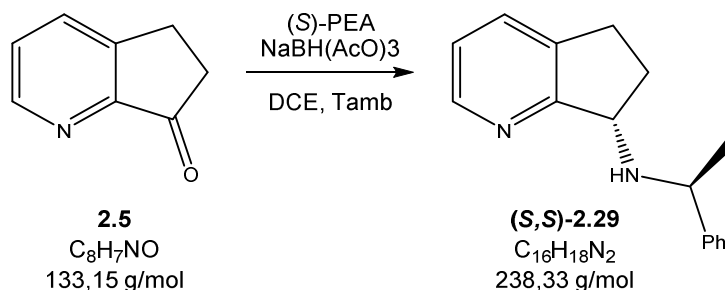
**ESI-MS:** calculado para  $[C_{16}H_{18}N_2 + H]^+$  239,15, obtido 239,19

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (AcOEt), 0.59 (acetona)

$[\alpha]_D^{20} = +28,6^\circ$  (c1,  $CHCl_3$ )



**f) Aminoação Redutiva com (S)-PEA – Síntese de (S)-N-((S)-1-feniletil)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ilamina [(S,S)-2.29]**



Seguiu-se o mesmo procedimento descrito da seção anterior, para o composto **(R,R)-2.38**. A partir de 0,300 g de **2.5** (2,25 mmol), 0,44 mL de (S)-PEA (3,4 mmol) e 0,72 g de  $NaBH(AcO)_3$  (3,4 mmol). Após purificação (CC – AcOEt) obteve-se 0,34 g de um óleo escuro. A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$  e  $^{13}C$ -RMN bem como de espectrometria ESI-MS confirmou a obtenção do produto com rendimento de 63 %.

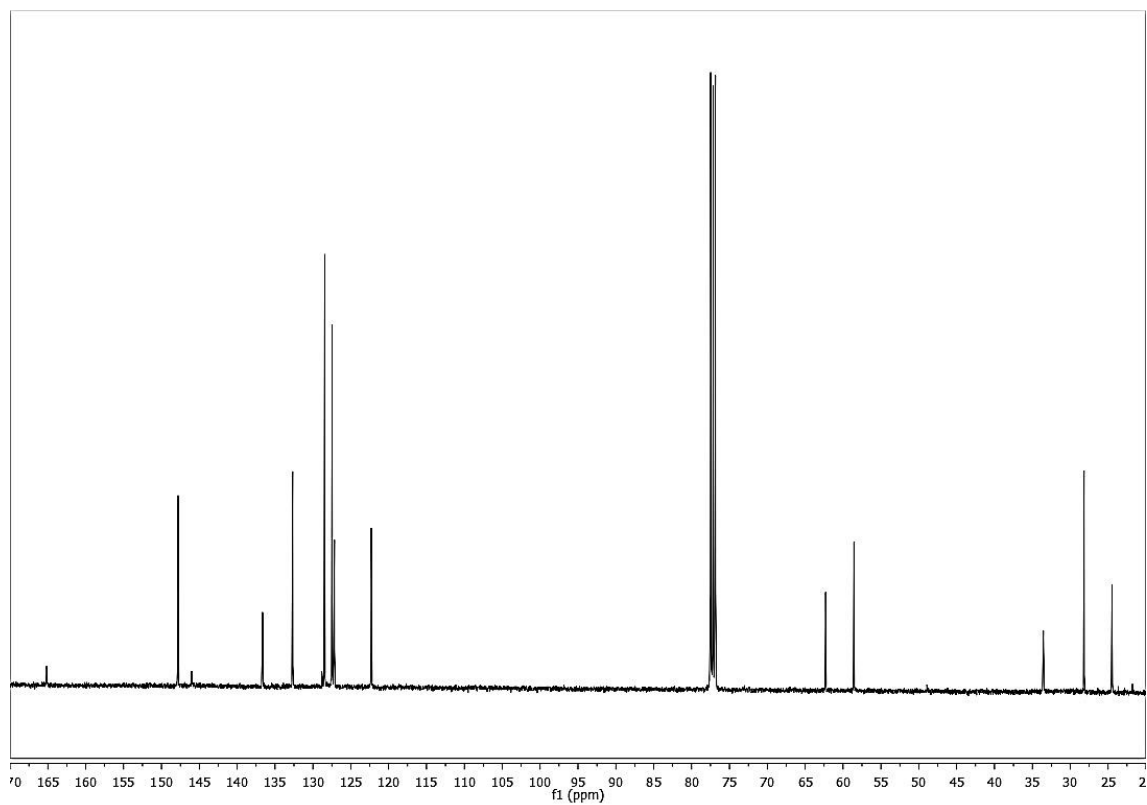
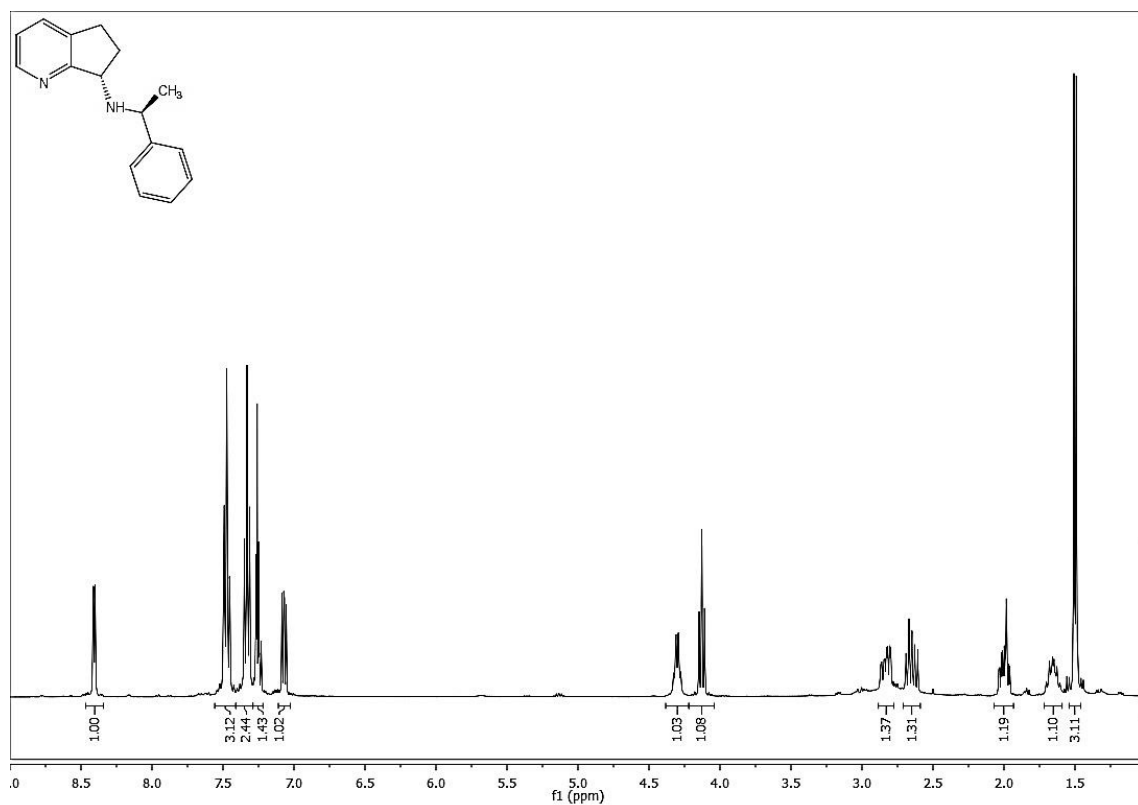
**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm):** 1.50 (3H, d,  $J=6.6$  Hz,  $NHCH(\underline{CH}_3)Ph$ ), 1.59-1.60 (1H, m, H-6 $anti$ ), 1.94-2.07 (1H, m, H-6 $sin$ ), 2.59-2.73 (1H, m, H-5 $anti$  +  $NH$ ), 2.83 (2H, ddd + sl,  $J_1=16.2$  Hz,  $J_2=8.8$  Hz,  $J_3=3.3$  Hz, H-5 $sin$ ), 4.13 (1H, t,  $J=7.6$  Hz, H-7), 4.30 (1H, q,  $J=6.6$  Hz,  $NHCH(\underline{CH}_3)Ph$ ), 7.07 (1H, dd,  $J_1=7.7$  Hz,  $J_2=4.9$  Hz, H-3), 7.22-7.29 (1H, m, H' $para$ ), 7.28-7.38 (2H, m, 2 x H' $meta$ ), 7.42-7.53 (3H, m, 2 x H' $orto$  + H-4), 8.41 (1H, d,  $J=5.0$  Hz, H-2)

**$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$ (ppm):** 24.48 ( $NHCH(\underline{CH}_3)Ph$ ), 28.18 (C-5), 33.55 (C-6), 58.56 ( $NHCH(\underline{CH}_3)Ph$ ), 62.30 (C-7), 122.28 (C-3), 127.16 (C' $para$  (C' $para$ ), 127.46 (2 x C' $orto$ ), 128.82 (2 x C' $meta$ ), 132.67 (C-4), 136.65 (C-4a), 145.98 (C' $ipso$ ), 147.81 (C-2), 165.15 (C-7a).

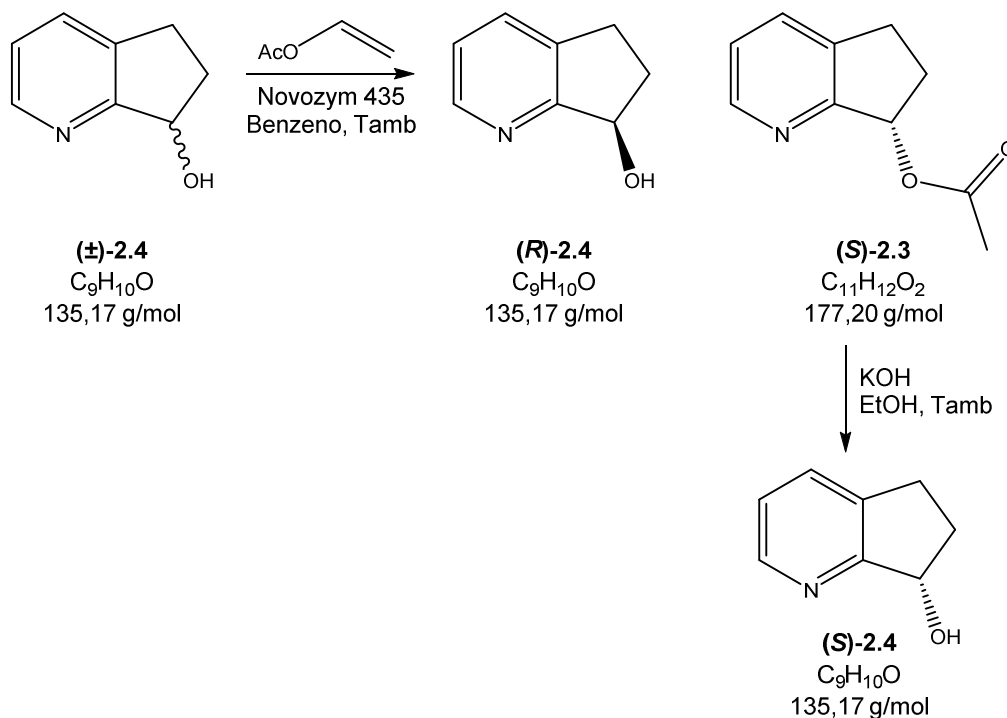
**ESI-MS:** calculado para  $[C_{16}H_{18}N_2 + H]^+$  239,15, obtido 239,39

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (AcOEt), 0.59 (acetona)

**$[\alpha]_D^{20}$**  = - 27,9 ° (c1,  $CHCl_3$ )



#### 2.8.4. Resolução Enzimática do Álcool [(±)-2.4]



Num balão de fundo redondo preparou-se uma solução de **(±)-2.4** (0,500 g, 3,70 mmol) em benzeno (10 mL) sobre a qual adicionaram-se 0,24 mL de acetato de vinilo (2,6 mmol) e 0,25 g de Novozym® 435. O sistema permaneceu em agitação por 24 h. O sistema foi então filtrado e, o crude obtido após evaporação do solvente foi purificado por CC. Eluindo-se com AcOEt, reuniram-se as alíquotas correspondentes à fração do derivado acetilado ( $R_f$  0,44 – AcOEt) que resultaram, após eliminação do solvente em 0,31 g de um óleo laranja (A), e aquelas referentes à fração do álcool ( $R_f$  0,16 – AcOEt) que forneceram 0,23 g de sólido castanho claro (B). A análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$ -RMN, concordantes com os obtidos nos experimentos anteriores, permitiu confirmar a obtenção dos compostos desejados com rendimentos de 48% para **2.3** e 46% para **2.4**.

A seguir, o derivado acetilado **2.3** (0,300 g, 1,69 mmol) foi tratado com KHO (0,190 g, 3,38 mmol) em EtOH absoluto (10 mL) durante 2 horas (TLC). Findo este tempo, extraiu-se da mistura com DCM (3 x 50 mL) e os extratos orgânicos que foram lavados com água (2 x 50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), reunidos e secos sobre sulfato de sódio anidro, forneceram, após eliminação do solvente, 0,19 g de um sólido escuro. A

análise dos dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN, concordantes com os obtidos nos experimentos anteriores, permitiu confirmar a obtenção do composto **(R)-2.4** com rendimentos de 85%

**(A)**

**2.3**

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -14,5^\circ (\text{c1, CHCl}_3)$$

**(R)-2.4**

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -64,9^\circ (\text{c1, CHCl}_3)$$

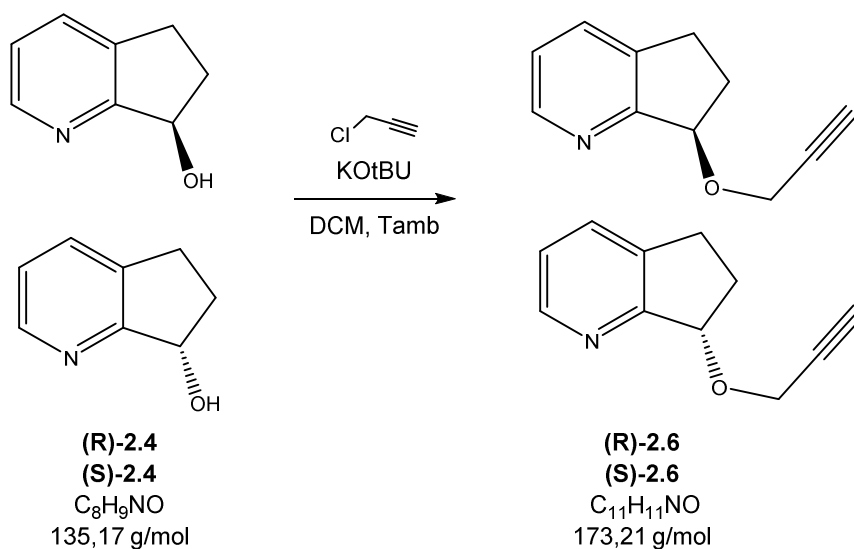
**(B)**

**2.4**

$$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -46,9^\circ (\text{c1, CHCl}_3)$$

## 2.8.5. Síntese dos Propargiléteres Enantiomericamente Puros

### a) Síntese dos derivados propargiléteres



Seguiu-se o mesmo procedimento descrito para a síntese de ( $\pm$ )-2.6. A partir dos álcoois (**R**)-2.4 e (**S**)-2.4 obtidos. A tabela abaixo sumariza os dados quantitativos empregues nas sínteses.

Álcoois		KOtBU	Cloreto de Propargilo	Éteres		
<b>(R)-2.4</b>	0,18 g / 1,3 mmol	0,19 g / 1,6 mmol	0,12 mL / 1,6 mmol	<b>(R)-2.6</b>	0,16 g / 0,93 mmol	71 %
<b>(S)-2.4</b>	0,23 g / 1,7 mmol	0,25 g / 2,0 mmol	0,15 mL / 2,0 mmol	<b>(S)-2.6</b>	0,17 g / 0,96 mmol	57 %

Em cada um dos ensaios, a análise dos dados de espectroscopia de  $^1H$ -RMN, ESI-MS e permitiu confirmar a obtenção dos compostos (**R**)-2.6 e (**S**)-2.6 com os rendimentos elencados na tabela.

#### (R)-2.6

$$[\alpha]_D^{20} = -38,1 \text{ (c1, } CHCl_3)$$

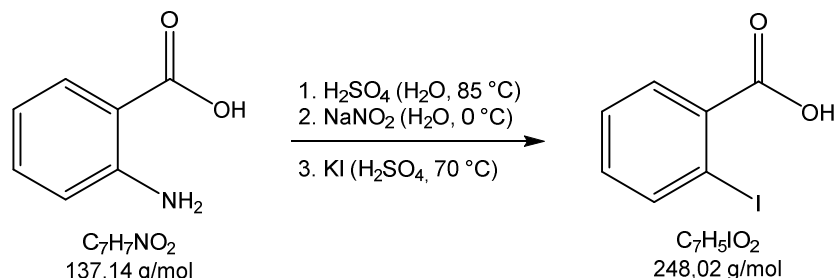
#### (S)-2.6

$$[\alpha]_D^{20} = +39,3 \text{ (c1, } CHCl_3)$$

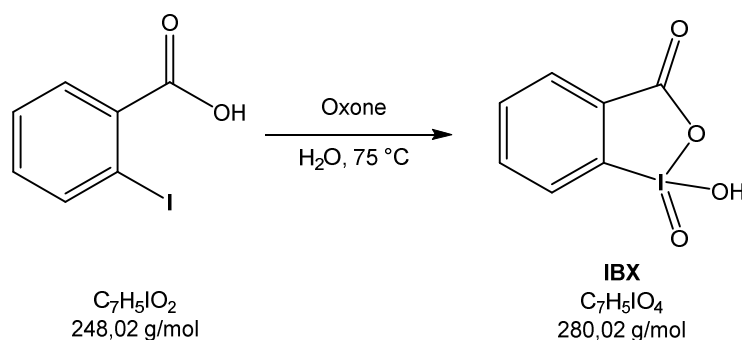


## 2.8.6. Preparação do IBX

### a) Síntese do Ácido 2-iodobenzóico



Em um balão de fundo redondo, preparou-se uma solução de ácido sulfúrico concentrado (7,0 mL, 0,13 mol) em 50 mL de água sobre a qual adicionou-se o ácido 2-aminobenzóico (7,0 g, 0,051 mol). O sistema foi aquecido ( $\approx 85\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) até a completa dissolução do substrato. Arrefeceu-se o sistema em um banho de gelo e adicionou-se lentamente uma solução, previamente preparada e resfriada em banho de gelo, de nitrito de sódio (3,5 g, 0,051 mol) em água (15 mL). O sistema permaneceu em agitação por cerca de 10 min. Depois do que foi adicionada uma mistura de KI (13,0 g, 0,078 mol) dissolvido em 25 mL de uma solução 1 M de ácido sulfúrico. Finda a adição, o sistema foi aquecido aos  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 15 min e resfriado em seguida em banho de gelo. O sólido precipitado foi então filtrado e lavado com água gelada, e seco sob alto-vácuo. Assumindo-se tratar do ácido 2-iodobenzóico, o composto obtido (11,12 g, 88%) foi utilizado na próxima etapa sem outras purificações.

**b) Síntese do Ácido 2-iodóxibenzóico (IBX)**

Em um balão de fundo redondo, preparou-se uma solução de Oxone (27,41 g, 44,59 mmol) em água (250 mL) sobre a qual adicionou-se o ácido anteriormente preparado (11,06 g, 44,59 mmol). O sistema foi aquecido aos 75 °C durante 3 horas. Depois do que foi deixado arrefecer até a Tamb e posteriormente arrefecido em banho de gelo. O sólido precipitado foi então filtrado e lavado com uma mistura de água/acetona (1:1 – 100 mL) e seco sob alto-vácuo. Resultando em 5,67 g de um sólido bege claro. A análise dos dados de espectrometria ESI-MS permitiu aferir a formação com composto desejado (IBX) com um rendimento de 45 % (em dois passos reacionais).

**ESI-MS:** calculado para  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{IO}_4 + \text{H}]^+$  280,92, obtido 281,15

## Bibliografia

- (1) J. E. Rodriguez-Borges, M. L. C. Vale, F. R. Aguiar, M. J. Alves and X. García-Mera, *Synthesis of Polyhydroxylated Pyrrolidines and Aziridinopyrrolidines from  $[4\pi+2\pi]$  Cycloadducts of Cyclopentadiene and Imines/2H-Azirines*, *Synthesis* **2008**, 2008, 971-977.
- (2) X. García-Mera, J. E. Rodríguez-Borges, M. L. C. Vale and M. J. Alves, *Highly diastereoselective synthesis of 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene derivatives: Bronsted acid catalyzed aza-Diels–Alder reaction between cyclopentadiene and imino-acetates with two chiral auxiliaries*, *Tetrahedron* **2011**, 67, 7162-7172.
- (3) X. García-Mera, M. J. Alves, A. Goth, M. L. do Vale and J. E. Rodríguez-Borges, *Highly stereoselective cycloadditions of Danishefsky's diene to (–)-8-phenylmenthyl and (+)-8-phenylneomenthyl glyoxylate N-phenylethylimines*, *Tetrahedron* **2013**, 69, 2909-2919.
- (4) C. S. Pereira, S. Salgado, F. Rizzo-Aguiar, X. Garcia-Mera and J. E. Rodríguez-Borges, *Synthesis of New Propargylated 1-Pyrindane Derivatives as Rasagiline Analogues*, *Synlett* **2013**, 24, 837-838.
- (5) J. Ferreira da Costa, O. Caamaño, F. Fernández, X. García-Mera, P. Midón and J. E. Rodríguez-Borges, *Synthesis of methyl ( $\pm$ )-3,5-bis(substitutedmethyl)pyrrolidine-2-carboxylates: a convenient approach to proline-mimetics*, *Tetrahedron* **2010**, 66, 6797-6805.
- (6) S. G. Silva, J. E. Rodríguez-Borges, E. F. Marques and M. L. C. do Vale, *Towards novel efficient monomeric surfactants based on serine, tyrosine and 4-hydroxyproline: synthesis and micellization properties*, *Tetrahedron* **2009**, 65, 4156-4164.
- (7) Development of New Stereoisomeric Drugs, <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122883.htm>, 1992
- (8) Drugs Sales, <http://www.drugs.com/stats/top100/2012/sales>, 2012
- (9) J. E. Rekoske, *Chiral separations*, *AIChE Journal* **2001**, 47, 2-5.
- (10) J. F. Larrow, E. Roberts, T. R. Verhoeven, K. M. Ryan, C. H. Senanayake, P. J. Reider and E. N. Jacobsen, *(1S,2R)-1-aminoindan-2-ol*, *Organic Syntheses, Collection* **2004**, 10, 29-33.
- (11) T. d. C. Lourenço, N. M. Cassiano and Q. B. Cass, *Fases estacionárias quirais para cromatografia líquida de alta eficiência*, *Química Nova* **2010**, 33, 2155-2164.
- (12) I. J. d. Silva Junior, V. d. Veredas, M. A. G. d. Santos, C. C. Santana, M. J. S. Carpes and C. R. D. Correia, *Cromatografia em leito móvel simulado na produção de substâncias enantiomericamente puras ou enriquecidas em larga escala*, *Química Nova* **2006**, 29, 1027-1037.

- (13) D. R. Yazbeck, C. A. Martinez, S. Hu and J. Tao, *Challenges in the development of an efficient enzymatic process in the pharmaceutical industry*, Tetrahedron: Asymmetry **2004**, 15, 2757-2763.
- (14) W. H. Pirkle and M. S. Hoekstra, *Automated liquid chromatography. Synthesis of a broad-spectrum resolving agent and resolution of 1-(1-naphthyl)-2,2,2-trifluoroethanol*, The Journal of Organic Chemistry **1974**, 39, 3904-3906.
- (15) S. Pinheiro and V. Ferreira, *Abordagens em síntese assimétrica*, Química Nova **1998**, 21, 312-318.
- (16) a) E. J. Corey and H. E. Ensley, *Preparation of an optically active prostaglandin intermediate via asymmetric induction*, Journal of the American Chemical Society **1975**, 97, 6908-6909; b) E. J. Corey, *Catalytic Enantioselective Diels–Alder Reactions: Methods, Mechanistic Fundamentals, Pathways, and Applications*, Angewandte Chemie International Edition **2002**, 41, 1650-1667.
- (17) E. Barreiro, V. Ferreira and P. Costa, *Substâncias Enantiomericamente Puras (SEP): a questão dos fármacos quirais*, Química Nova **1997**, 20, 647-656.
- (18) C. Bhanja, S. Jena, S. Nayak and S. Mohapatra, *Organocatalytic tandem Michael addition reactions: A powerful access to the enantioselective synthesis of functionalized chromenes, thiochromenes and 1,2-dihydroquinolines*, Beilstein Journal of Organic Chemistry **2012**, 8, 1668-1694.
- (19) M. S. Brasil, *Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV*, Brasília, **2006**, p.
- (20) C. Garrido, V. Soriano, A. M. Geretti, N. Zahonero, S. Garcia, C. Booth, F. Gutierrez, I. Viciano and C. de Mendoza, *Resistance associated mutations to dolutegravir (S/GSK1349572) in HIV-infected patients – Impact of HIV subtypes and prior raltegravir experience*, Antiviral Research **2011**, 90, 164-167.
- (21) HIV Medicine 2006, [www.HIVMedicine.com](http://www.HIVMedicine.com), 2006
- (22) A. A. Haqqani and J. C. Tilton, *Entry Inhibitors and their use in the Treatment of HIV-1 Infection*, Antiviral Research.
- (23) J. Mallolas, J. Pich, M. Peñaranda, P. Domingo, H. Knobel, E. Pedrol, F. Gutiérrez, P. Barrufet, J. Peraire, M. A. Asenjo, F. Vidal and J. M. Gatell, *Induction therapy with trizivir plus efavirenz or lopinavir/ritonavir followed by trizivir alone in naive HIV-1-infected adults*, AIDS **2008**, 22, 377-384 310.1097/QAD.1090b1013e3282f1093db1092c.
- (24) G. R. Cook, L. G. Beholz and J. R. Stille, *Construction of Hydroxylated Alkaloids (+-)-Mannonolactam, (+-)-Deoxymannojirimycin, and (+-)-Prosopinine through Aza-Annulation*, The Journal of Organic Chemistry **1994**, 59, 3575-3584.

- (25) E. W. Baxter and A. B. Reitz, *Expeditious Synthesis of Aza sugars by the Double Reductive Amination of Dicarbonyl Sugars*, *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59, 3175-3185.
- (26) G. W. J. Fleet, A. Karpas, R. A. Dwek, L. E. Fellows, A. S. Tyms, S. Petursson, S. K. Namgoong, N. G. Ramsden, P. W. Smith, J. C. Son, F. Wilson, D. R. Witty, G. S. Jacob and T. W. Rademacher, *Inhibition of HIV replication by amino-sugar derivatives*, *FEBS Letters* **1988**, 237, 128-132.
- (27) M. J. Alves, X. García-Mera, M. L. C. Vale, T. P. Santos, F. R. Aguiar and J. E. Rodríguez-Borges, *Stereoselective synthesis of polyhydroxylated pyrrolidines: a route to novel 3,5-bis(hydroxymethyl)pyrrolidines from 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enes*, *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 7595-7597.
- (28) L. Lay, F. Nicotra, A. Paganini, C. Pangrazio and L. Panza, *A new procedure for the synthesis of azasugars*, *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 4555-4558.
- (29) G. W. J. Fleet and D. R. Witty, *Synthesis of homochiral  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -aminoacids [(2S,3R,4R)-3,4-dihydroxyproline and (2S,3R,4R)-3,4-dihydroxypipicolinic acid] and of 1,4-dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol [DAB1] and fagomine [1,5-imino-1,2,5-trideoxy-D-arabino-hexitol]*, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 119-136.
- (30) R. F. Rando and N. Nguyen-Ba, *Development of novel nucleoside analogues for use against drug resistant strains of HIV-1*, *Drug Discovery Today* **2000**, 5, 465-476.
- (31) M. Yokoyama and A. Momotake, *Synthesis and Biological Activity of Azanucleosides*, *Synthesis* **1999**, 1999, 1541-1554.
- (32) M. Yokoyama, T. Akiba, Y. Ochiai, A. Momotake and H. Togo, *A Convenient Method for C-Azanucleosides Synthesis*, *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, 61, 6079-6082.
- (33) E. R. Costenaro, L. A. M. Fontoura, D. F. Oliveira and C. R. D. Correia, *Stereoselective synthesis of azanucleosides aza-stavudine (aza-D4T), aza-2',3'-didehydro-3'-deoxyuridine (aza-D4U), and its hydrogenated analogues from an endocyclic enecarbamate*, *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 1599-1602.
- (34) J. M. J. Tronchet, M. Iznaden, F. Barbalat-Rey, I. Komaromi, N. Dolatshahi and G. Bernardinelli, *4'-Aza-3',5'-dihomothymidine and Derivatives*, *Nucleosides and Nucleotides* **1995**, 14, 1737-1758.
- (35) D. L. Boger and S. M. Weinreb, *Hetero Diels-Alder methodology in organic synthesis*, N.Y., **1987**, p.
- (36) a) S. D. Kahn, C. F. Pau, L. E. Overman and W. J. Hehre, *Modeling chemical reactivity. 1. Regioselectivity of Diels-Alder cycloadditions of electron-rich dienes with electron-deficient dienophiles*, *Journal of the American Chemical Society* **1986**, 108, 7381-7396; b) B. M. Trost, W. C.

- Vladuchick and A. J. Bridges, *Sulfur as a regiochemical control element. Cycloadditions of 2-alkoxy(acyloxy)-3-alkyl(aryl)thiobuta-1,3-dienes*, *Journal of the American Chemical Society* **1980**, 102, 3554-3572.
- (37) D. Ginsburg, *Tetrahedron report number 149 : The role of secondary orbital interactions in control of organic reactions*, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2095-2135.
- (38) R. B. Woodward and H. Baer, *Studies on Diene-addition Reactions. II.1 The Reaction of 6,6-Pentamethylenefulvene with Maleic Anhydride*, *Journal of the American Chemical Society* **1944**, 66, 645-649.
- (39) a) J. L. Goodman, K. S. Peters, H. Misawa and R. A. Caldwell, *Use of pulsed time-resolved photoacoustic calorimetry to determine the strain energy of trans-1-phenylcyclohexene and the energy of the relaxed 1-phenylcyclohexene triplet*, *Journal of the American Chemical Society* **1986**, 108, 6803-6805; b) M. Mintas, D. I. Schuster and P. G. Williard, *Stereochemistry and mechanism of [4 + 2] photocycloaddition of Pummerer's ketone to furan*, *Journal of the American Chemical Society* **1988**, 110, 2305-2306.
- (40) a) F. Fringuelli and A. Taticchi, *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*, Wiley, **2001**, p; b) H. Abraham and L. Stella, *Reaction d'aza-diels-alder diastereoselective : utilisation de la 1-phenylethyl imine de glyoxylated d'alkyle pour la synthese de derives d' $\alpha$ -amino acides cycliques*, *Tetrahedron* **1992**, 48, 9707-9718.
- (41) K. A. Jørgensen, *Catalytic Asymmetric Hetero-Diels-Alder Reactions of Carbonyl Compounds and Imines*, *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, 39, 3558-3588.
- (42) M. L. Cardoso do Vale, J. E. Rodríguez-Borges, O. Caamaño, F. Fernández and X. García-Mera, *The use of (-)-8-phenylisoneomenthol and (-)-8-phenylmenthol in the enantioselective synthesis of 3-functionalized 2-azabicyclo[2.2.1]heptane derivatives via aza-Diels-Alder reaction*, *Tetrahedron* **2006**, 62, 9475-9482.
- (43) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon and G. Vassilikogiannakis, *The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis*, *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, 41, 1668-1698.
- (44) T. J. Brocksom, J. Nakamura, M. L. Ferreira and U. Brocksom, *The Diels-Alder reaction: an update*, *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2001**, 12, 597-622.
- (45) J. E. Rodríguez-Borges, X. García-Mera, F. Fernández, V. H. C. Lopes, A. L. Magalhães and M. N. D. S. Cordeiro, *Experimental and DFT study of the aza-Diels-Alder reaction between cyclopentadiene and protonated benzylimine derivated from glyoxylates*, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10951-10957.
- (46) L. Stella, H. Abraham, J. Feneau-Dupont, B. Tinant and J. P. Declercq, *Asymmetric aza-diels-alder reaction using the chiral 1-phenyl ethyl imine of methyl glyoxylate*, *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, 2603-2606.

- (47) P. D. Bailey, D. J. Londesbrough, T. C. Hancox, J. D. Heffernan and A. B. Holmes, *Highly enantioselective synthesis of pipecolic acid derivatives via an asymmetric aza-Diels-Alder reaction*, Journal of the Chemical Society, Chemical Communications **1994**, 0, 2543-2544.
- (48) F. Fernández, X. García-Mera, M. L. C. Vale and J. E. Rodríguez-Borges, *Enantioselective Synthesis of [(1R,3-exo)-2-Benzyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-yl]methanol via Aza-Diels-Alder Reaction*, Synlett **2005**, 2005, 319-321.
- (49) J. L. C. d. Sousa, *Contribuição à Síntese de Derivados Pirrolidínicos Polihidroximetilados como Precursores de Isoazahomonucleósidos*, 2006, Departamento de Química, Universidade do Porto
- (50) F. Rizzo-Aguiar, *Síntese de Homoazanucleósidos derivados de 3,5-bis(hidroximetil)pirrolidinas com Potenciais Atividades anti-víricas e anti-neoplásicas*, 2007, Departamento de Química, Universidade do Porto
- (51) T. J. P. Santos, *Introdução de Diversidade Química em 5-(hidroximetil)pirrolidinas Protegidas*, 2008, Departamento de Química, Universidade do Porto
- (52) S. F. R. Gonçalves, *Contribuição à Síntese de N-triazolilmetilpirrolidinas Poliidroxiladas*, 2008, Departamento de Química e Bioquímica, Universidade do Porto
- (53) F. Fernández, X. García-Mera, C. López, G. Rodríguez and J. E. Rodríguez-Borges, *Synthesis and characterization of all stereoisomers of 8-phenylmenthol*, Tetrahedron: Asymmetry **2000**, 11, 4805-4815.
- (54) C. A. D. Sousa, F. Rizzo-Aguiar, M. L. C. Vale, X. García-Mera, O. Caamaño and J. E. Rodríguez-Borges, *A route to selective functionalization of polyhydroxypyrrolidines*, Tetrahedron Letters **2012**, 53, 1029-1032.
- (55) H. Wächter, D. P. Fuentes, D. Michalik, M. Köckerling, A. Villinger, U. Kragl, Q. A. Cedeño and C. Vogel, *A Versatile Approach to Alcohol, Aldehyde, Ketone and Amine Derivatives Starting from  $\beta$ -Allyl C-Glycosides of d-Ribofuranose and 2-Deoxy-d-ribofuranose*, Synthesis **2011**, 2011, 3099-3108.
- (56) E. J. Corey and J. W. Suggs, *Pyridinium chlorochromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds*, Tetrahedron Letters **1975**, 16, 2647-2650.
- (57) G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler and L. H. Sarett, *Approaches to the Total Synthesis of Adrenal Steroids.1 V. 4b-Methyl-7- ethylenedioxy-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a  $\beta$ -dodecahydrophenanthrene-4  $\beta$ -ol-1-one and Related Tricyclic Derivatives*, Journal of the American Chemical Society **1953**, 75, 422-429.
- (58) H. C. Brown and S. Krishnamurthy, *Lithium tri-sec-butylborohydride. New reagent for the reduction of cyclic and bicyclic ketones with super stereoselectivity. Remarkably simple and practical procedure for the*

*conversion of ketones to alcohols in exceptionally high stereochemical purity, Journal of the American Chemical Society **1972**, 94, 7159-7161.*

- (59) C. A. D. Sousa, *Estudo e Aplicação de Reacções de Cicloadição entre Ciclopentadieno e Oximas na Síntese de Análogos Pirrolidínicos N-fosforilados*, 2011, Departamento de Química e Bioquímica, Universidade do Porto
- (60) G. B. Fisher, J. C. Fuller, J. Harrison, S. G. Alvarez, E. R. Burkhardt, C. T. Goralski and B. Singaram, *Aminoborohydrides. 4. The Synthesis and Characterization of Lithium Aminoborohydrides: A New Class of Powerful, Selective, Air-Stable Reducing Agents, The Journal of Organic Chemistry **1994**, 59, 6378-6385.*
- (61) A. American Psychiatric, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*, American Psychiatric Association, **2000**, p.
- (62) C. G. Goetz and K. Kompoliti *Parkinson's Disease in Neurodegenerative Diseases: Neurobiology, Pathogenesis and Therapeutics, Vol.* (Ed. C. U. Press), **2005**, pp. 561-574.
- (63) R. J. F. Braga, *Estudo do Papel da Substância Negra, Parte Compacta, na Memória Operacional de Ratos*, 2004, Universidade Federal do Paraná
- (64) M. Rodrigues and L. C. Campos, *Estratégias para o Tratamento com Levodopa na Doença de Parkinson, Revista Analítica **2006**, 23, 44-51.*
- (65) C. W. Shults *Current and potential treatments of Parkinson's disease in Neurodegenerative Diseases Neurobiology, Pathogenesis and Therapeutics, Vol.* (Ed. C. U. Press), **2005**, pp. 612-622.
- (66) A. E. Lang, *Surgery for Parkinson disease: A critical evaluation of the state of the art, Archives of Neurology **2000**, 57, 1118-1125.*
- (67) J. H. Kordower, M. E. Emborg, J. Bloch, S. Y. Ma, Y. Chu, L. Leventhal, J. McBride, E.-Y. Chen, S. Palfi, B. Z. Roitberg, W. D. Brown, J. E. Holden, R. Pyzalski, M. D. Taylor, P. Carvey, Z. Ling, D. Trono, P. Hantraye, N. Déglon and P. Aebischer, *Neurodegeneration Prevented by Lentiviral Vector Delivery of GDNF in Primate Models of Parkinson's Disease, Science **2000**, 290, 767-773.*
- (68) A. Björklund, Cell replacement strategies for neurodegenerative disorders, *Novartis Foundation Symposium* **2000**, pp. 7-20.
- (69) J. Jankovic and C. D. Marsden *Therapeutic strategies in Parkinson's disease*, in *Parkinson's disease and movement disorders, Vol.* (Ed. W. Wilkins), Baltimore, **1998**, pp. 191-220.
- (70) D. F. Tang-Wai, K. A. Josephs and R. C. Petersen *Alzheimer's disease – overview* in *Neurodegenerative Diseases Neurobiology, Pathogenesis and Therapeutics, Vol.* (Ed. C. U. Press), **2005**, pp. 416-432.



- (71) M. Sano *Treatment of Alzheimer's disease*, in *Neurodegenerative Diseases Neurobiology, Pathogenesis and Therapeutics, Vol.* (Ed. C. U. Press), **2005**, pp. 459-470.
- (72) M. B. H. Youdim and M. Weinstock, *Novel neuroprotective anti-Alzheimer drugs with anti-depressant activity derived from the anti-Parkinson drug, rasagiline*, *Mechanisms of Ageing and Development* **2002**, 123, 1081-1086.
- (73) M. A. Siddiqui and G. Plosker, *Rasagiline*, *Drugs & aging* **2005**, 22, 83-91.
- (74) W. Zhu, W. Xie, T. Pan, J. Jankovic, J. Li, M. B. H. Youdim and W. Le, *Comparison of neuroprotective and neurorestorative capabilities of rasagiline and selegiline against lactacystin-induced nigrostriatal dopaminergic degeneration*, *Journal of Neurochemistry* **2008**, 105, 1970-1978.
- (75) W. Maruyama, M. B. H. Youdim and M. Naoi, *Antiapoptotic Properties of Rasagiline, N-Propargylamine-1(R)-aminoindan, and Its Optical (S)-Isomer, TV1022*, *Annals of the New York Academy of Sciences* **2001**, 939, 320-329.
- (76) *A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study*, *Arch Neurol* **2002**, 59, 1937-1943.
- (77) *A controlled trial of rasagiline in Parkinson's disease patients with levodopa-related motor fluctuations (PRESTO study)*, *Annals of Neurology* **2003**, 54, S26-S28.
- (78) O. Rascol, D. Brooks, E. Melamed, W. Oertel, W. Poewe, F. Stocchi and E. Tolosa, *A comparative randomized study of rasagiline versus placebo or entacapone as adjunct to levodopa in Parkinson's disease (PD) patients with motor fluctuations (The LARGO Study)*, *European Journal of Neurology* **2003**, 10 (Suppl. 01), 234-244.
- (79) M. B. H. Youdim, T. Amit, O. Bar-Am, M. Weinstock and M. Yogev-Falach, *Amyloid Processing and Signal Transduction Properties of Antiparkinson-Antialzheimer Neuroprotective Drugs Rasagiline and TV3326*, *Annals of the New York Academy of Sciences* **2003**, 993, 378-386.
- (80) Z. J. Song, M. Zhao, L. Frey, J. Li, L. Tan, C. Y. Chen, D. M. Tschaen, R. Tillyer, E. J. J. Grabowski, R. Volante, P. J. Reider, Y. Kato, S. Okada, T. Nemoto, H. Sato, A. Akao and T. Mase, *Practical Asymmetric Synthesis of a Selective Endothelin A Receptor (ETA) Antagonist*, *Organic letters* **2001**, 3, 3357-3360.
- (81) Y. Kato, K. Niiyama, H. Jona, S. Okada, A. Akao, S. Hiraga, Y. Tsuchiya, K. Tomimoto and T. Mase, *Asymmetric Synthesis of a Selective Endothelin A Receptor Antagonist*, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2002**, 50, 1066-1072.

- (82) N. Robert, C. Verrier, C. Hoarau, S. Célanire and F. Marsais, *A convenient synthesis of cyclopenta[b]pyridin-2,5-dione as a non-glycosidic cardiotonic agent*, Arkivoc **2008**, 2008, 92-100.
- (83) R. E. Lyle and G. A. Heavner, *Novel synthesis of 8-Aza Steroids*, The Journal of Organic Chemistry **1975**, 40, 50-54.
- (84) S. Kolb, M.-L. Goddard, A. Loukaci, O. Mondésert, B. Ducommun, E. Braud and C. Garbay, *5-Substituted [1]pyrindine derivatives with antiproliferative activity*, European journal of medicinal chemistry **2010**, 45, 896-901.
- (85) A. Altundas, S. Ayvaz and E. Logoglu, *Synthesis and evaluation of a series of aminocyanopyridines as antimicrobial agents*, Medicinal Chemistry Research **2011**, 20, 1-8.
- (86) H. Drautz, H. Zähler, E. Kupfer and W. Keller-Schierlein, *Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen 205. Mitteilung.. Isolierung und Struktur von Streptazolin*, Helvetica Chimica Acta **1981**, 64, 1752-1765.
- (87) C. Puder, S. Loya, A. Hizi and A. Zeeck, *New Co-metabolites of the Streptazolin Pathway*, Journal of Natural Products **2000**, 64, 42-45.
- (88) M. P. A. Lyle, N. D. Draper and P. D. Wilson, *Synthesis and evaluation of new chiral nonracemic C2-symmetric and unsymmetric 2,2[prime or minute]-bipyridyl ligands*, Organic & Biomolecular Chemistry **2006**, 4, 877-885.
- (89) M. P. A. Lyle, A. A. Narine and P. D. Wilson, *A New Class of Chiral P,N-Ligands and Their Application in Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reactions*, The Journal of Organic Chemistry **2004**, 69, 5060-5064.
- (90) R. P. Wurz, E. C. Lee, J. C. Ruble and G. C. Fu, *Synthesis and Resolution of Planar-Chiral Derivatives of 4-(Dimethylamino)pyridine*, Advanced Synthesis & Catalysis **2007**, 349, 2345-2352.
- (91) M. M. Robison, *The Preparation of 1,5-Pyrindine*, Journal of the American Chemical Society **1958**, 80, 6254-6257.
- (92) V. Boekelheide and W. J. Linn, *Rearrangements of N-Oxides. A Novel Synthesis of Pyridyl Carbinols and Aldehydes*, Journal of the American Chemical Society **1954**, 76, 1286-1291.
- (93) A. R. Katritzky and J. N. Lam, *Heterocyclic N-Oxides and N-Imides*, HeteroCycles **1992**, 33, 1011-1049.
- (94) S. d. Q. Salgado, *Síntese de Análogos da Rasagilina: Contribuição à Obtenção de Derivados Neuroprotectores*, 2009, Departamento de Química, Universidade do Porto
- (95) V. Boekelheide and W. L. Lehn, *The Rearrangement of Substituted Pyridine N-Oxides with Acetic Anhydride* 1.2, The Journal of Organic Chemistry **1961**, 26, 428-430.

- (96) M. J. Katada, *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* **1947**, 67, 15-19.
- (97) E. Ochiai, *RECENT JAPANESE WORK ON THE CHEMISTRY OF PYRIDINE 1-OXIDE AND RELATED COMPOUNDS*, *The Journal of Organic Chemistry* **1953**, 18, 534-551.
- (98) S. Okuda, *Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CXII. Nebenentstehung von  $\beta$ -Oxyderivaten bei der Umlagerung von  $\alpha$ -Pikolin-N-oxyd mittels Essigsäureanhydrides*, *Pharmaceutical Bulletin* **1955**, 3, 316-318.
- (99) K. C. Nicolaou, P. S. Baran and Y.-L. Zhong, *Selective Oxidation at Carbon Adjacent to Aromatic Systems with IBX*, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123, 3183-3185.
- (100) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran and Y. L. Zhong, *Iodine(V) Reagents in Organic Synthesis. Part 4. o-Iodoxybenzoic Acid as a Chemospecific Tool for Single Electron Transfer-Based Oxidation Processes*, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, 2245-2258.
- (101) M. K. H. R. Ferhat KARABULUT, Hasan ÖZYILDIRIM *Application of IBX Method for the Synthesis of Ketones from Carboxylic Acids*, *Turkish Journal of Chemistry* **2003**, 27, 4.
- (102) C. Djerassi, *Brominations with N-Bromosuccinimide and Related Compounds. The Wohl-Ziegler Reaction*, *Chemical Reviews* **1948**, 43, 271-317.
- (103) K. Omura and D. Swern, *Oxidation of alcohols by "activated" dimethyl sulfoxide. a preparative, steric and mechanistic study*, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651-1660.
- (104) N. A. Sousa, *Síntesis y Evaluacións Biológica de Nuevos Compuestos Basados en el Anillo de Indano*, 2012, Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostela
- (105) O. Mitsunobu and M. Eguchi, *Preparation of Carboxylic Esters and Phosphoric Esters by the Activation of Alcohols*, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1971**, 44, 3427-3430.
- (106) A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff and R. D. Shah, *Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures*, *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, 61, 3849-3862.
- (107) M. P. A. Lyle and P. D. Wilson, *Synthesis of a New Chiral Nonracemic C2-Symmetric 2,2'-Bipyridyl Ligand and Its Application in Copper(I)-Catalyzed Enantioselective Cyclopropanation Reactions*, *Organic letters* **2004**, 6, 855-857.

- (108) B. Neises and W. Steglich, *Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids*, Angewandte Chemie International Edition in English **1978**, 17, 522-524.
- (109) M. L. Barreiros, J. M. David and J. P. David, *Utilização de RMN de  $^1\text{H}$  na determinação da configuração absoluta de álcoois*, Química Nova **2005**, 28, 1061-1065.
- (110) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox in *Gaussian 09, Revision A.02*, Vol. Wallingford CT, **2009**.
- (111) C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density*, Physical Review B **1988**, 37, 785-789.
- (112) a) P. C. Hariharan and J. A. Pople, *The effect of d-functions on molecular orbital energies for hydrocarbons*, Chemical Physics Letters **1972**, 16, 217-219; b) M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. DeFrees and J. A. Pople, *Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements*, The Journal of Chemical Physics **1982**, 77, 3654-3665.
- (113) a) A. Ghanem and H. Y. Aboul-Enein, *Lipase-mediated chiral resolution of racemates in organic solvents*, Tetrahedron: Asymmetry **2004**, 15, 3331-3351; b) A. Ghanem, *Trends in lipase-catalyzed asymmetric access to enantiomerically pure/enriched compounds*, Tetrahedron **2007**, 63, 1721-1754.
- (114) F. Fernández, X. García-Mera and J. E. Rodríguez-Borges, *A convenient route to both enantiomers of endo-2-benzonorbornenol via lipase catalysed resolution of the racemic mixture*, Tetrahedron: Asymmetry **2001**, 12, 365-368.
- (115) a) O. B. Am, T. Amit and M. B. H. Youdim, *Contrasting neuroprotective and neurotoxic actions of respective metabolites of anti-Parkinson drugs rasagiline and selegiline*, Neuroscience Letters **2004**, 355, 169-172; b) O. Bar-Am, O. Weinreb, T. Amit and M. B. H. Youdim, *The neuroprotective mechanism of 1-(R)-aminoindan, the major metabolite of the anti-parkinsonian drug rasagiline*, Journal of Neurochemistry **2010**, 112, 1131-1137.

- (116) a) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni and D. W. C. MacMillan, *Enantioselective Organocatalytic Reductive Amination*, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 128, 84-86; b) G. Dutheuil, L. Bailly, S. Couve-Bonnaire and X. Pannecoucke, *First enantioselective reductive amination of  $\alpha$ -fluoroenones*, *Journal of Fluorine Chemistry* **2007**, 128, 34-39.
- (117) S. Cabral, B. Hulin and M. Kawai, *Lithium borohydride: a reagent of choice for the selective reductive amination of cyclohexanones*, *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 7134-7136.
- (118) A. L. Gutman, M. Etinger, G. Nisnevich and F. Polyak, *Stereo- and regioselectivity in asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino substituted benzocyclic compounds*, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4369-4379.
- (119) a) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi and J. Tomasi, *Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model*, *Chemical Physics Letters* **1996**, 255, 327-335; b) V. Barone, M. Cossi and J. Tomasi, *Geometry optimization of molecular structures in solution by the polarizable continuum model*, *Journal of Computational Chemistry* **1998**, 19, 404-417.
- (120) Claudia Binda, Frantisek Hubálek, Min Li, Yaacov Herzig, Jeffrey Sterling, Dale E. Edmondson, and Andrea Mattevi, *Journal of Medical Chemistry*, **2005**, 48, 8148-8154.
- (121) <http://www.pdb.org/pdb/home/home.do>